



TITLE:

# 雄性性腺系の亜鉛にかんする実験的および臨床的研究

AUTHOR(S):

中山, 健

---

CITATION:

中山, 健. 雄性性腺系の亜鉛にかんする実験的および臨床的研究. 泌尿器科紀要 1973, 19(3): 245-267

ISSUE DATE:

1973-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121493>

RIGHT:

## 雄性性腺系の亜鉛にかんする実験的および臨床的研究

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡元健一郎教授）

中 山 健

AN EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF ZINC  
IN THE MALE GENITAL ORGANS

Ken NAKAYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University**(Director: Prof. K. Okamoto, M. D.)*

The zinc concentration in the male genital organs of rats, dogs and men has been measured by means of atomic absorption spectrophotometry.

The influence of antiandrogenic hormones to the zinc concentration in the organs was also studied. The results obtained are as follows;

1. As to the zinc concentration in the male genital organs of rats, the dorsolateral prostate showed the highest mean value of 49.1 mcg/g wet weight, while cauda epididymis, caput epididymis, testis, coagulating gland, ventral prostate and seminal vesicle averaged 27.3, 27.0, 21.2, 19.7, 15.3 and 12.9 mcg/g wet weight respectively.

As for the total zinc contents of a pair of organs, the study was performed on a unilateral organ. The testis revealed the highest mean value of 26.2 mcg/organ, while dorsolateral prostate, seminal vesicle, ventral prostate and coagulating gland averaged 6.6, 2.3, 1.3 and 0.9 mcg/organ respectively.

2. With regard to the zinc concentration in the male genital organs of dogs, the prostate showed the highest mean value of 133.4 mcg/g wet weight, although, cauda epididymis, caput epididymis and testis averaged 19.0, 16.6 and 10.3 mcg/g wet weight.

3. The influence of the three kinds of antiandrogenic hormones, diethyl-dihydroxystilbene-diphosphate (Honvan), 17- $\alpha$ -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH 582) and estradiol valerianate (Proginon depot) to the zinc concentration in the male genital organs of the rats was evaluated. The concentration decreased significantly in the dorsolateral prostate with the administration of Honvan in the dorsolateral prostate and the testis with SH 582 and the testis with Proginon depot compared with those of the normal controls.

The significant decrease of total zinc contents of the organs was recognized in the testis and in the dorsolateral prostate in all the treated-groups, as well as in almost all the other organs of the groups.

4. Likewise, the influence of the three hormones to the zinc concentration in the male genital organs of the dogs was estimated. The concentration declined significantly in the prostate, in the testis and in the epididymis with the administration of Honvan and SH 582. The prominent decline of the concentration in those given Proginon depot was initially found in the prostate, then in the testis, and finally in the epididymis as the dose of the hormone was increased.

5. In relation to the zinc concentration in the genital organs of the men examined, the pro-

tates which were postmortem specimens, marked the highest mean value of 33.6 mcg/g wet weight. The cadavers were treated with formalin and red lead before preservation. The concentrations in the other organs which were surgically extracted from the patients of prostatic carcinoma, caput epididymis, cauda epididymis and testis averaged 16.4, 15.7 and 10.6 mcg/g wet weight respectively.

6. Furthermore, the influence of the therapeutic dose of Honvan and SH 582 to the zinc concentration in both the testis and the epididymis of the patients of prostatic carcinoma was examined. The concentration showed a decreasing tendency, however, no statistically significant difference was proved compared with those of the normal controls.

The significant decrease of the total zinc contents of the testis treated with Honvan was confirmed.

7. The zinc concentration in fertile human seminal plasma averaged 204.5 mcg/g wet weight.

A study was performed in connection with sperm count in sterile patients, though only a group of azoospermia averaged the concentration of 120.2 mcg/g wet weight, which denoted a statistically significant decrease compared with the normal controls.

In a similar study relating to sperm motility, only a group of necrozoospermia showed the average of the concentration of 78.3 mcg/g wet weight. The result pointed out a prominent decrease, but not a statistically significant decrease, compared with the normal controls.

The zinc concentration in fertile human seminal sediment averaged 266.3 mcg/g wet weight.

No significant relation was found between zinc concentration of sterile seminal sediment and sperm count or motility. Moreover, the concentration in sterile seminal sediment proved no statistical difference from that of the normal controls.

8. The zinc concentration in sterile human seminal plasma seemed to increase in proportion to the increase of total urinary gonadotropin. No statistical analysis was performed because of the small number of cases.

## 緒 言

Bertrand and Vladesco (1921)<sup>1)</sup> は雄性性腺系の亜鉛にかんして最初の報告をおこない、とくに前立腺およびヒト精液中に亜鉛濃度が高いことを観察し、亜鉛が生殖において重要な役割を演じている可能性を示唆した。そのご Mawson and Fischer (1951, 1952)<sup>2,3)</sup> はラット、ヒトの性腺系各部ならびに他臓器組織中の亜鉛濃度を測定し、性腺系とくに前立腺が高濃度の亜鉛を含有していることを明らかにした。つづいて放射性亜鉛を利用して Gunn and Gould (1955, 1956, 1957)<sup>4,5,6)</sup> はラットを用い、とくに前立腺の  $Zn^{65}$ -uptake を検討し、前立腺亜鉛が性ホルモンの影響を受けることを示した。また精子との関連で Fujii (1954, 1955)<sup>7,8)</sup> は亜鉛がウニの oocytes の核小体に多く含まれ、さらに核分裂に関与していることとヒトの精子運動と亜鉛との間の関係を、Saito ら (1967, 1969)<sup>9,10,11,12)</sup> はラットならびにイヌの精子亜鉛濃度と精子運動に対する亜鉛の影響について一連の報告をしている。しかし雄性性腺系の亜鉛の生理的、あるいは増減の意義についてはまだ判然としていない部分が

多い。ただ insulin 中に含まれる亜鉛はその化学結合状態が Scott (1934)<sup>13)</sup> により明らかにされているし、また他の多くの微量元素とともに亜鉛は carbonic anhydrase に関与するごとく、ある種の生体内酵素の co-factor, あるいは activator として知られている<sup>14)</sup>。

著者は雄性性腺系、とくに前立腺の機能の一端がその亜鉛濃度により評価されるものと考えてラット、イヌ、ヒトについて睾丸、副睾丸、副性器、とくに前立腺の亜鉛を系統的に定量しおのおの部位別、種属別の差異を知るとともに抗男性ホルモン処置によるこれら臓器の亜鉛量の変動について観察した。またヒトについては精液中亜鉛が前立腺に由来することから正常人、男子不妊症患者から得た精液について精漿および沈渣中の亜鉛濃度を測定し、精液所見と対比して検討した。

## 実験的研究

### 1. 実験材料ならびに実験方法

#### 1) 実験動物および飼育条件

動物は 200 g 前後の成熟雄 Wistar 均一系ラットと 5 kg 前後の雑種雄成犬を使用した、自由飲水のも

とに室温でラットはオリエンタル酵母製固型飼料 MF, イヌは同製固型飼料 DS で飼育した。

## 2) 抗男性ホルモンの種類と投与法

ホルモンは diethyl-dihydroxystilbene-diphosphate (Honvan), 17- $\alpha$ -hydroxy-19-norprogesterone-caproate (SH 582), estradiol valerianate (Proginon depot) の3種でラット, イヌにおのおの下記のごとく投与し, その最少投与量はおのおのの性腺, 副性器に病理組織学的所見が出現する量を基準とした。なおラットについては臓器重量の変化を, イヌでは組織学的所見を記載した。また投与法はラットでは背部皮下, イヌでは大腿部皮下注射に統一した。

### ラット

I 群 Honvan ①2 mg 1日1回, 連続10回投与, ②10 mg 1日1回, 連続10回投与。

II 群 SH 582 ①50 mg 週1回, 計4回投与, ②100 mg 週1回, 計4回投与。

III 群 Proginon depot ①0.5 mg 週1回, 計4回投与, ②1.0 mg 週1回, 計4回投与。

### イヌ

I 群 Honvan ①50 mg 1日1回, 連続10回投与, ②100 mg 1日1回, 連続10回投与。

II 群 SH 582 ①100 mg 週1回, 計4回投与, ②200 mg 週1回, 計4回投与。

III 群 Proginon depot ①1.0 mg 週1回, 計4回投与, ②2.5 mg 週1回, 計4回投与, ③5.0 mg 週1回, 計4回投与。

## 3) 検体作製ならびに測定法

ラットは頸椎骨折, イヌは股動脈からの脱血により, 処置群は最終注射後3日めにそれぞれ屠殺し, ただちに開腹して性腺, 副性器を得, 区分はラットが辜

丸 (testis), 副辜丸頭部 (caput epididymis), 同尾部 (cauda epididymis), 前立腺腹部 (ventral prostate), 同背側部 (dorsolateral prostate), 凝固腺 (coagulating gland), 精嚢腺 (seminal vesicle) の7区とし, イヌは辜丸 (testis), 副辜丸頭部 (caput epididymis), 同尾部 (cauda epididymis), 前立腺 (prostate) の4区とし, 各区の湿重量を測定してその一部を材料とし, ふたたび重量を測定してのちポリエチレン製試験管に移し測定を試料とした。型のごとく試料に硝酸, 過塩素酸を等量加え, 加温処置後 207 型日立原子吸光分光光度計を用い, 検出限界 2 ppb Zn Hollow Cathod Lamp で測定した。基準液は和光純薬工業 KK 製原子吸光分析用亜鉛標準液を使用し, 諸容器の洗浄, 資料の希釈, 基準液の作製などには Shibata 式蒸留器 3 型 (電熱式) で得た蒸留水を用いた。

## 4) 組織学的検査

各材料はすべて一部を採取し, H-E 染色による組織学的検査に供した。

## 5) 測定値など

臓器重量はラットのみ5区について測定しその平均値を mg で示し, 両側性臓器では両側を合計した値をあげた。亜鉛の濃度と量はラットでは7区, イヌでは4区について mcg/g wet weight で示し, ラットでは臓器重量当りの値を副辜丸を除いた5区について mcg/organ として示し, おのおの図に示すとともに表に平均値±標準偏差としてあげ, 両側性臓器では一側当りの値をあげた。また2群の値を比較するさいはとくに断わらない限り, すべて5%の危険率で平均値の差のT検定をおこない有意差の有無をみた。

## II. 実験成績

### 1) 正常ラット性腺系の各臓器重量 (Table 1)

Table 1. WEIGHT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT

organ ( ) cases	Testis	Ventral prostate	Dorsolateral prostate	Coagulating gland	Seminal vesicle
Normal (18)	2597.8	275.6	239.7	94.0	548.2
Honvan					
2mg (5)	1622.4	110.0	150.5	40.0	133.8
10mg (5)	1272.0	61.6	124.4	48.8	121.2
SH 582					
50mg (5)	2684.8	223.6	156.0	46.8	434.4
100mg (10)	2142.4	206.6	206.4	59.0	377.6
Proginon depot					
0.5mg (5)	682.4	47.6	75.8	20.0	90.0
1.0mg (5)	607.4	26.0	43.7	10.0	50.6

(mg)

200 g 前後の成熟無処置ラット 18 匹について性腺重量を微量電気天秤を使用し測定した。両側性臓器は両側を合計した値で示したが、その結果は平均値で睾丸、腹部前立腺、背側部前立腺、凝固腺、精囊腺がおのおの 2597.8, 275.6, 239.7, 94.0, 548.2 mg であった。

## 2) 正常ラット性腺系の亜鉛濃度 (Table 2)

Table 2

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT

Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)
Testis	21.1680±4.4959
Caput epididymis	26.9680±4.0881
Cauda epididymis	27.3400±5.9427
Ventral prostate	15.2520±4.6274
Dorsolateral prostate	49.1240±16.6407
Coagulating gland	19.6520±6.6226
Seminal vesicle	12.9120±2.8514 (mean with standard deviation)

無処置のラット 25 匹について亜鉛濃度を測定した。結果はいずれも平均値で背側部前立腺が 49.1 mcg/g と最も高く、ついで副睾丸尾部、同頭部、睾丸、凝固腺、腹部前立腺、精囊腺の順でおのおの 27.3, 27.0, 21.2, 19.7, 15.3, 12.9 mcg/g の値を示した。

## 3) 正常ラット性腺系の臓器当りの亜鉛量 (Table 3)

Table 3

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT

Organ	Zinc content of organ (mcg./organ)
Testis	26.1850±4.9936
Ventral prostate	1.3168±1.1736
Dorsolateral prostate	6.6412±2.8620
Coagulating gland	0.8578±0.7322
Seminal vesicle	2.2883±1.0008 (mean with standard deviation)

臓器当り亜鉛量は両側性臓器では一側当りの量で示したが、臓器重量の大である睾丸が 26.2 mcg/organ と圧倒的に多く、ついで背側部前立腺、精囊腺、腹部前立腺の順でおのおの 6.6, 2.3, 1.3 mcg/organ の値を示し、臓器重量の小である凝固腺が 0.9 mcg/organ と最小であった。

## 4) 正常イヌ性腺系の亜鉛濃度 (Table 4)

無処置のイヌ 10 匹について亜鉛濃度を測定した。結果は前立腺が 133.4 mcg/g と圧倒的に高く、ついで副睾丸頭部、同尾部、睾丸の順でおのおの 19.0, 16.6, 10.3 mcg/g の値を示した。

Table 4

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE DOG

Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)
Testis	10.2900±2.1234
Caput epididymis	19.0200±2.4256
Cauda epididymis	16.5500±1.1182
Prostate	133.3500±55.0275 (mean with standard deviation)

## 5) 処置群ラット性腺系の各臓器重量 (Table 1)

臓器重量は両側性臓器では両側を合計した値で示した。

### I 群 Honvan

2 mg 群, 10 mg 群ともおのおの 5 匹の平均値で示すと睾丸、腹部前立腺、背側部前立腺、凝固腺、精囊腺が 2 mg 群ではおのおの 1622.4, 110.0, 150.5, 40.0, 133.8 mg, 10 mg 群ではおのおの 1272.0, 61.6, 124.4, 48.8, 121.2 mg であった。

### II 群 SH 582

50 mg 群は 5 匹, 100 mg 群は 10 匹の平均値で示すと睾丸、腹部前立腺、背側部前立腺、凝固腺、精囊腺が 50 mg 群ではおのおの 2684.8, 223.6, 156.0, 46.8, 434.4 mg, 100 mg 群ではおのおの 2142.4, 206.6, 206.4, 59.0, 377.6 mg であった。

### III 群 Proginon depot

0.5 mg 群, 1.0 mg 群ともおのおの 5 匹の平均値で示すと睾丸、腹部前立腺、背側部前立腺、凝固腺、精囊腺が 0.5 mg 群ではおのおの 682.4, 47.6, 75.8, 20.0, 90.0 mg, 1.0 mg 群ではおのおの 607.4, 26.0, 43.7, 10.0, 50.6 mg であった。

## 6) 処置群ラット性腺系の亜鉛濃度

### I 群 Honvan (Table 5)

Table 5

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT  
TREATED WITH HONVAN

Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)	
	Group "2mg."	Group "10mg."
Testis	17.8333±3.4544	18.3600±2.3243
Caput epididymis	18.1200±3.9710	34.3200±11.7376
Cauda epididymis	29.3800±8.1243	16.7800±6.1274
Ventral prostate	13.4857±4.0268	32.1800±20.3337
Dorsolateral prostate	42.5000±20.0082	30.3200±12.2985
Coagulating gland	17.0333±7.0168	24.5500±11.6160
Seminal vesicle	15.9375±5.2578	18.0000±4.5426 (mean with standard deviation)

2 mg 群では各臓器を 5~9 匹から、また 10 mg 群では 4~5 匹から得て測定した結果、2 mg 群では 18.1 mcg/g を示した副睾丸頭部のみ、10 mg 群では 30.3 mcg/g を示した背側部前立腺のみが正常より有

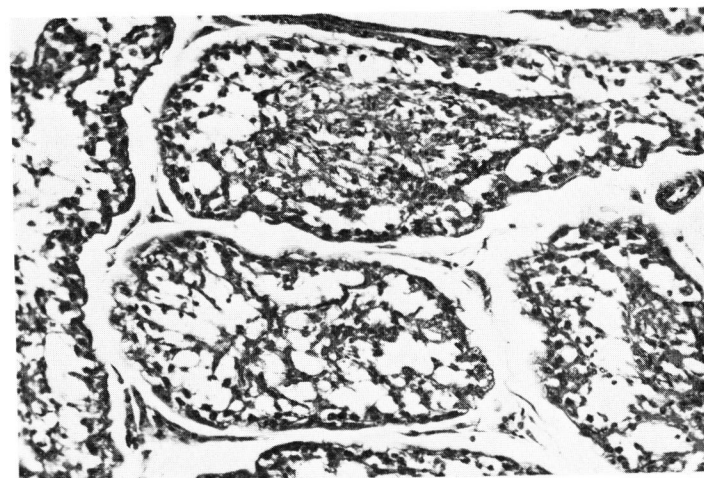


Fig. 1. イヌ睾丸 正常(対照)群  
(H.E. 染色, 4×40)

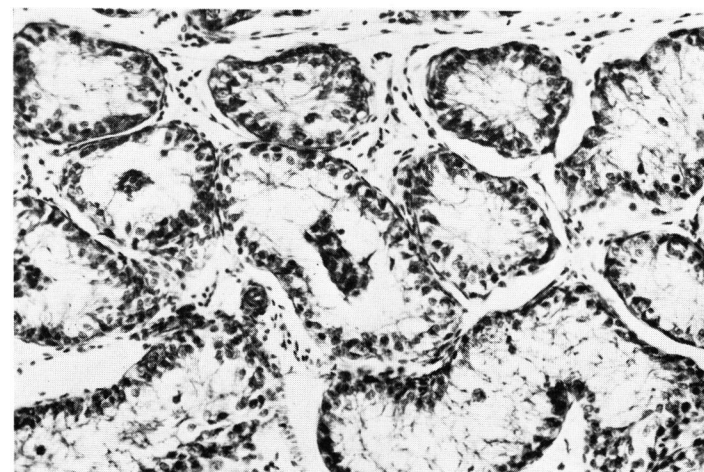


Fig. 3. イヌ睾丸 SH 582 200 mg 群  
(H.E. 染色, 4×40)

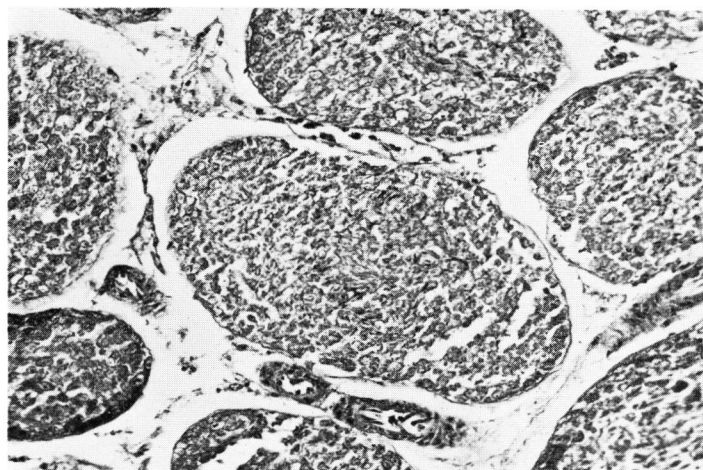


Fig. 2. イヌ睾丸 Honvan 100 mg 群  
(H.E. 染色, 4×40)

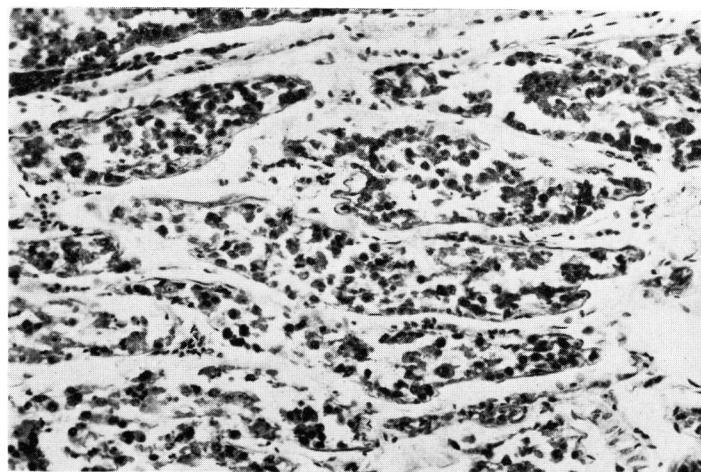


Fig. 4. イヌ睾丸 Proginon depot 2.5 mg 群  
(H.E. 染色, 4×40)

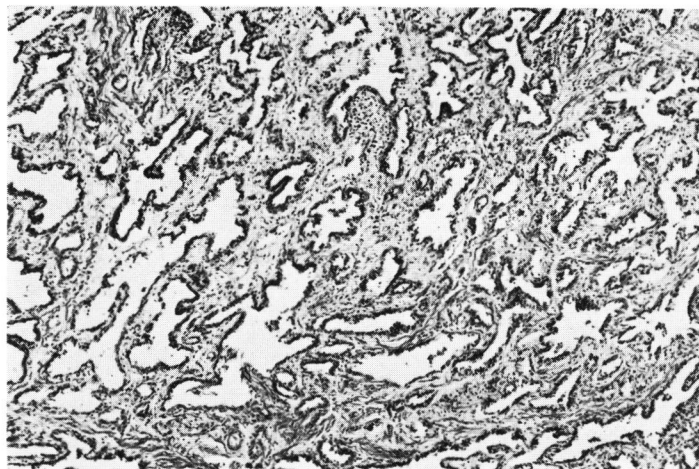


Fig. 6. イヌ前立腺 Honvan 100 mg 群  
(H.E. 染色,  $4\times 16$ )

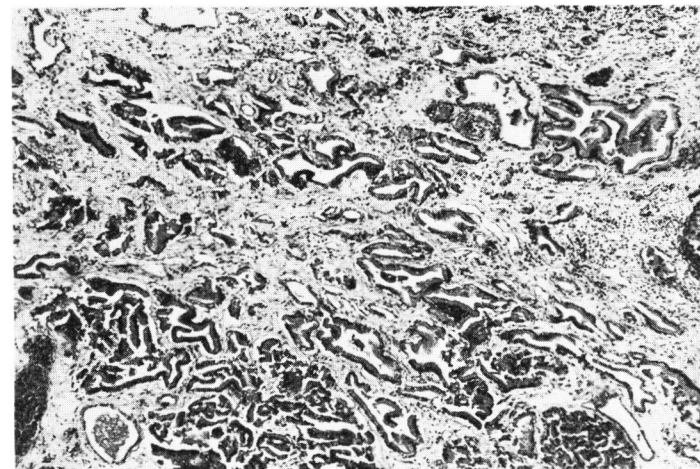


Fig. 5. イヌ前立腺 正常(対照)群  
(H.E. 染色,  $4\times 16$ )

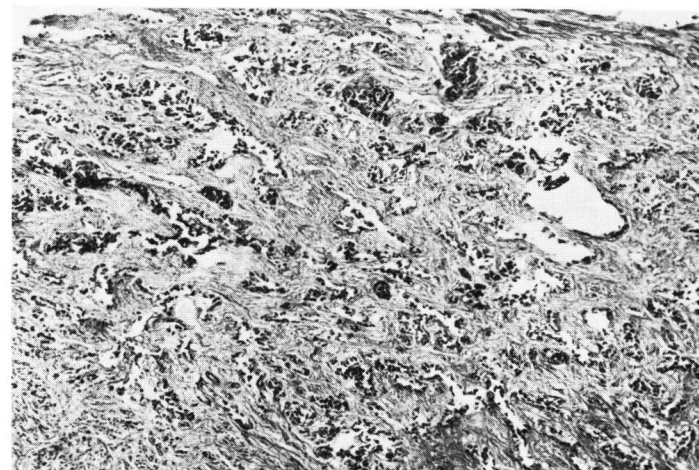


Fig. 8. イヌ前立腺 Proginon depot 2.5 mg 群  
(H.E. 染色,  $4\times 16$ )

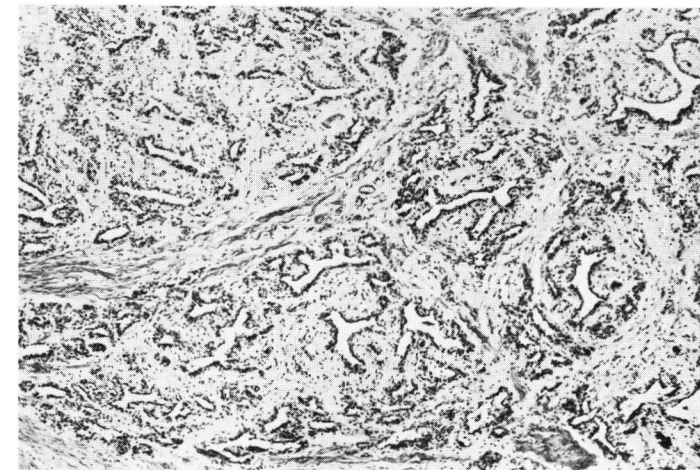


Fig. 7. イヌ前立腺 SH 582 200 mg 群  
(H.E. 染色,  $4\times 16$ )

Table 6

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH SH 582			
Organ	Zinc content of organ (mcg./g.wet weight)		
	Group "50mg."	Group "100mg."	
Testis	19.6428 ± 3.3818	14.2500 ± 3.6767	
Caput epididymis	28.4875 ± 5.1605	26.0700 ± 7.1926	
Cauda epididymis	26.6250 ± 5.2511	21.0300 ± 6.1535	
Ventral prostate	13.7000 ± 5.7664	8.6875 ± 3.5712	
Dorsolateral prostate	49.6142 ± 20.6439	21.8250 ± 8.1672	
Coagulating gland	29.2500 ± 13.9846	18.1833 ± 9.0442	
Seminal vesicle	14.8500 ± 7.6726	10.6222 ± 3.2584	(mean with standard deviation)

Table 7

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH PROGINON DEPOT			
Organ	Zinc content of organ (mcg./g.wet weight)		
	Group "0.5mg."	Group "1.0mg."	
Testis	16.0200 ± 5.6615	35.2666 ± 14.9312	
Caput epididymis	18.8000 ± 7.7224	32.4000 ± 7.8396	
Cauda epididymis	35.1000 ± 8.9389	24.0666 ± 3.9296	
Ventral prostate	35.2000 ± 14.9216	105.2666 ± 16.7061	
Dorsolateral prostate	38.4000 ± 8.7521	66.7000 ± 27.0186	
Coagulating gland	43.8000 ± 19.0132	40.5000 ± 4.7000	
seminal vesicle	15.4800 ± 3.3949	16.9333 ± 6.1958	(mean with standard deviation)

Table 8

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH HONVAN			
Organ	Zinc content of organ (mcg./organ)		
	Group "2mg."	Group "10mg."	
Testis	not recorded	11.6420 ± 1.2628	
Ventral prostate	0.7057 ± 0.2851	1.1700 ± 1.0107	
Dorsolateral prostate	not recorded	3.1400 ± 1.2319	
Coagulating gland	0.3250 ± 0.1269	0.5575 ± 0.2678	
Seminal vesicle	0.9888 ± 0.2188	1.1680 ± 0.6544	(mean with standard deviation)

意差をもって減少した。

#### Ⅱ群 SH 582 (Table 6)

50 mg 群では各臓器を 6～8 匹から、また 100 mg 群では 6～10 匹から得て測定した結果、50 mg 群ではいずれも減少を示さなかったが、100 mg 群の睪丸、副睪丸尾部、腹部前立腺、背側部前立腺がおのおの 14.3, 21.0, 8.7, 21.8 mcg/g で正常より有意差をもって減少した。

#### Ⅲ群 Proginon depot (Table 7)

0.5 mg 群では各臓器を 4～5 匹から、また 1.0 mg 群では 2～3 匹から得て測定した結果、0.5 mg 群で 16.0 mcg/g を示した睪丸以外は背側部前立腺、その他の臓器で有意の減少がみられず、0.5 mg 群で副睪丸尾部が 35.1 mcg/g、1.0 mg 群で腹部前立腺、凝固腺がおのおの 105.3, 40.5 mcg/g と正常よりむしろ増加した。

Table 9

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH SH 582			
Organ	Zinc content of organ (mcg./organ)		
	Group "50mg."	Group "100mg."	
Testis	25.4925 ± 3.5443	16.5989 ± 4.8684	
Ventral prostate	0.7625 ± 0.5530	0.9875 ± 0.3936	
Dorsolateral prostate	6.0225 ± 1.9463	4.1975 ± 1.6156	
Coagulating gland	0.5183 ± 0.1260	0.5150 ± 0.2694	
Seminal vesicle	1.7288 ± 0.3251	2.2178 ± 0.3200	(mean with standard deviation)

Table 10

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH PROGINON DEPOT			
Organ	Zinc content of organ (mcg./organ)		
	Group "0.5mg."	Group "1.0mg."	
Testis	5.1220 ± 1.6846	10.8200 ± 4.8326	
Ventral prostate	0.6950 ± 0.2419	1.3767 ± 0.3077	
Dorsolateral prostate	2.9700 ± 0.8797	2.9300 ± 1.1731	
Coagulating gland	0.4800 ± 0.2888	0.2600 ± 0.0100	
Seminal vesicle	0.7020 ± 0.2275	0.4333 ± 0.1901	(mean with standard deviation)

#### 7) 処置群ラット性腺系の臓器当り亜鉛量

##### I 群 Honvan (Table 8)

2 mg 群では各臓器を 6～8 匹から、また 10 mg 群では 4～5 匹について測定した結果、2 mg 群では腹部前立腺、凝固腺、精囊腺がおのおの 0.7, 0.3, 1.0 mcg/organ と正常より有意差をもって減少をみ、10 mg 群では睪丸、背側部前立腺、精囊腺がおのおの 11.6, 3.1, 1.2 mcg/organ と有意差をもって減少した。

##### Ⅱ群 SH 582 (Table 9)

50 mg 群では各臓器を 4～8 匹から、また 100 mg 群では 6～9 匹から得て測定した結果、50 mg 群では凝固腺、精囊腺がおのおの 0.5, 1.7 mcg/organ と、100 mg 群では睪丸、背側部前立腺がおのおの 16.6, 4.2 mcg/organ と正常より有意差をもって減少した。

##### Ⅲ群 Proginon depot (Table 10)

0.5 mg 群では各臓器を 4～5 匹から、また 1.0 mg 群では 2～3 匹から得て測定した結果、0.5 mg 群では睪丸、腹部前立腺、背側部前立腺、精囊腺がおのおの 5.1, 0.7, 3.0, 0.7 mcg/organ と、1.0 mg 群では睪丸、背側部前立腺、凝固腺、精囊腺がおのおの 10.8, 2.9, 0.3, 0.4 mcg/organ と正常より有意差をもって減少した。

#### 8) 処置群イヌ性腺系の組織学的所見 (Fig. 1～8)

##### 睪丸

Honvan 投与犬の 50 mg 群では精細管壁に軽度の線維化をみ、精細胞の配列不整、少数の巨細胞の出



現、精子数の減少をみるのみであった。100 mg 群では精細胞の膨化、変性が強度で精子もかなり変形消失していたがなお残存するものも多かった。間細胞もかなり萎縮した。

SH 582 投与犬の 100 mg 群では精細管の萎縮は中等度で精細胞、精子もかなり変性を示した。200 mg 群では精細管の萎縮、間質の線維化はかなり強度で小児睾丸様であった。

Proginon depot 投与犬の 1.0 mg 群では SH 582 投与の 200 mg 群の組織像に類似し、2.5 mg 群では精細管の萎縮がさらに進行し、5.0 mg 群ではそれは 2.5 mg 群の場合とほぼ同程度であった。

#### 前立腺

Honvan 投与犬の 50 mg 群では腺細胞はやや萎縮し間質が増殖した。100 mg 群では腺細胞の萎縮がさらに進化した。

SH 582 投与犬の 100 mg 群では腺腔は強度に萎縮し間質は増殖した。200 mg 群の組織像もほぼ同様であった。

Proginon depot 投与犬の 1.0 mg 群では Honvan 投与の 100 mg 群、SH 582 投与の 200 mg 群とほぼ同様の萎縮像がみられた。2.5 mg 群では萎縮はより強度で間質がさらに増殖した。5.0 mg 群では間質の増殖がさらに進み、腺上皮の扁平上皮化生もみられた。

#### 9) 処置群イヌ性腺系の亜鉛濃度

##### I 群 Honvan (Table 11)

50 mg 群では各臓器を 6～7 匹から、また 100 mg 群では 5～7 匹から得て測定した結果、50 mg 群では睾丸、副睾丸頭部、同尾部、前立腺がおのおの 8.5,

13.1, 9.5, 22.4 mcg/g と、100 mg 群では副睾丸頭部、同尾部、前立腺が 11.9, 7.7, 16.2 mcg/g と正常より有意差をもって減少した。

##### II 群 SH 582 (Table 12)

100 mg, 200 mg 群と各臓器を 4～7 匹から得て測定した結果、100 mg 群では睾丸、副睾丸頭部、同尾部、前立腺がおのおの 6.0, 12.1, 8.6, 39.7 mcg/g、また 200 mg 群では睾丸、前立腺がおのおの 17.0, 12.2 mcg/g と正常より有意差をもって減少した。

##### III 群 Proginon depot (Table 13)

1.0 mg 群では各臓器を 5～7 匹から、2.5 mg 群では 4～5 匹から、5.0 mg 群では 6～9 匹から得て測定した結果、1.0 mg 群では前立腺のみ 22.0 mcg/g と正常値より有意差をもって減少したが、2.5 mg 群ではそれに睾丸が 15.3 mcg/g で加わり、また 5.0 mg 群ではさらに副睾丸頭部、同尾部がおのおの 7.0, 6.3 mcg/g で加わり、すべて有意の減少をみた。

### III 小 括

雄性成熟 Wistar 均一系ラットと雑種雄成犬の性腺系各部の亜鉛濃度を正常(対照)群と抗男性ホルモン 3 種の処置群で比較測定し、下記の結果を得た。

#### 1) 正常群ラット性腺系の各臓器重量

体重 200 g 前後の正常(対照)ラット性腺系の各臓器重量は両側性臓器は両側合計で、睾丸、腹部前立腺、背側部前立腺、凝固腺、精囊腺がおのおの 2597.8, 275.6, 239.7, 94.0, 548.2 mg であった。

#### 2) 正常群亜鉛濃度ならびに臓器当り亜鉛量

i) ラット：濃度は背側部前立腺が湿重量で(以下同じ) 49.1 mcg/g と最も高く、ついで副睾丸、辜

Table 11

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE DOG TREATED WITH HONVAN		
Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)	
	Group "50mg."	Group "100mg."
Testis	8.5428 ± 0.7979	12.7857 ± 6.3323
Caput epididymis	13.0857 ± 5.7145	11.8714 ± 3.7685
Cauda epididymis	9.5333 ± 3.4344	7.6666 ± 3.2304
Prostate	22.4333 ± 4.7338	16.2200 ± 7.8297
	(mean with standard deviation)	

Table 12

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE DOG TREATED WITH SH 582		
Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)	
	Group "100mg."	Group "200mg."
Testis	5.9852 ± 1.5788	17.0285 ± 5.7989
Caput epididymis	12.0800 ± 1.7634	20.2833 ± 7.7462
Cauda epididymis	8.6285 ± 1.9099	14.1166 ± 3.7280
Prostate	39.7000 ± 15.1339	12.1750 ± 5.5593
	(mean with standard deviation)	

Table 13

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE DOG TREATED WITH PROGINON DEPOT			
Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)		
	Group "1.0mg."	Group "2.5mg."	Group "5.0mg."
Testis	13.4285 ± 4.3803	15.3000 ± 1.6982	6.5250 ± 1.9885
Caput epididymis	18.6714 ± 5.6947	16.2200 ± 3.6140	6.9750 ± 1.8799
Cauda epididymis	18.2200 ± 5.5473	16.1000 ± 3.9924	6.2555 ± 1.0563
Prostate	22.0000 ± 5.4925	19.2250 ± 3.8906	8.7333 ± 2.1959
	(mean with standard deviation)		

丸、凝固腺、腹部前立腺の順で、精囊腺は 12.9mcg/g と最も低く、したがって臓器間の最高と最低の差は 36 mcg/g 以上あり、また背側部前立腺と 21.2 mcg/g の睪丸ではその差は約 28 mcg/g であった。つぎに臓器当り亜鉛量は両側性臓器では一側重量当りで示すが、最高 26.2mcg/organ の睪丸から背側部前立腺、精囊腺、腹部前立腺、最低 0.9 mcg/organ の凝固腺の順に小となり、だいたい臓器重量に比例した。

ii) イヌ：亜鉛濃度は前立腺が 133.4 mcg/g と圧倒的に高く副睪丸、睪丸は比較的低値を示した。最高と最低、すなわち前立腺と睪丸ではその差は約 123 mcg/g であった。

すなわち兩種とも前立腺（ラットの場合は背側部前立腺）の亜鉛濃度が高いが、とくにイヌはラットの約 2.7 倍の高値を示し、これに対して睪丸の亜鉛量はラットが高く、イヌの約 2.1 倍の値を示した。

### 3) 処置群ラット性腺系の各臓器重量

Honvan, SH 582, Proginon depot のほとんどすべての処置群で重量は減少したが、その減少率は背側部前立腺では Honvan 10 mg 群で 48.6%, SH 582 50 mg 群で 34.9%, Proginon depot 1.0 mg 群で 91.8

% であった。また精囊腺重量の減少は Proginon depot, Honvan, SH 582 の順に大であった。

### 4) 処置群イヌ性腺系の組織学的所見

3 種のホルモンとも睪丸の萎縮変化を惹起したが、その変化は SH 582 群と Proginon depot 群では類似し後者がわずかに強度であった。Honvan ではその変化が他の 2 者とやや異なり、程度も多少弱い感じを受けた。また 3 種とも前立腺の萎縮効果を示した。Honvan 50 mg 群ではその効果が最も弱かったが、Honvan 100 mg 群, SH 582 100 mg 群, 200 mg 群, Proginon depot 1.0 mg 群, 2.5 mg 群, 5.0 mg 群ではほぼ同程度の強い萎縮効果がみられ、Proginon depot 群では間質の増殖が最も強かった。

### 5) 処置群亜鉛濃度ならびに臓器当り亜鉛量

i) ラット (Fig. 9~14)：3 種抗男性ホルモン投与による濃度の変動は睪丸では SH 582 100mg 群が 14.3 mcg/g, Proginon depot 0.5 mg 群が 16.0 mcg/g と正常に比べ有意の減少がみられたが、Honvan の影響は比較的軽度であった。背側部前立腺では SH 582 100 mg 群が 21.8 mcg/g, Honvan 10 mg 群が 30.3 mcg/g で有意の減少がみられたが、

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH HONVAN (mcg/g wet weight)

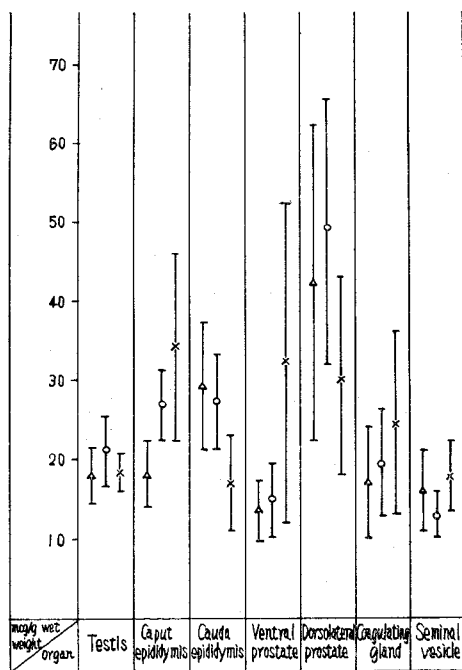


Fig. 9

○……正常(対照)群  
△……2 mg 群  
×……10 mg 群

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT TREATED WITH SH582 (mcg/g wet weight)

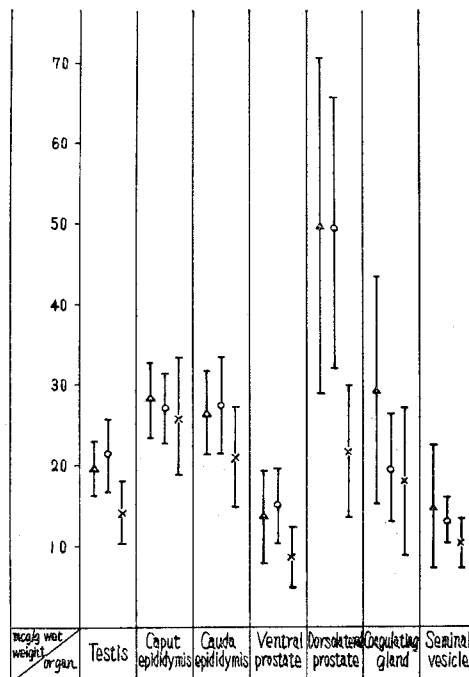


Fig. 10

○……正常(対照)群  
△……50 mg 群  
×……100 mg 群

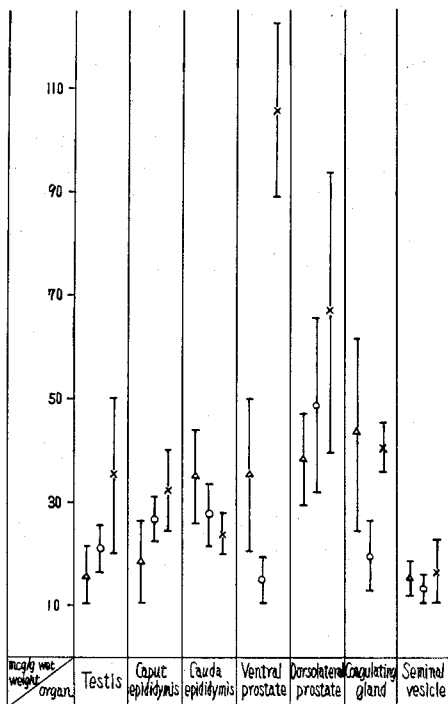
ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT  
TREATED WITH PROGINON DEPOT (mcg/g wet weight)

Fig. 11

○……正常(対照)群  
△……1.5 mg 群  
×……0.5 mg 群

Proginon depot 群ではほぼ不変であった。

臓器当り亜鉛量の変動は睪丸、背側部前立腺を含めほとんどが正常に比べ有意の減少をし、Honvan 群で副睪丸、SH 582 群で副睪丸と腹側部前立腺、Proginon depot 群で副睪丸に変動はみられなかった。

ii) イヌ (Fig. 15~17): Honvan, SH 582 では Honvan 100 mg 群の睪丸, SH 582 200 mg 群の副睪丸を除いて各群とも睪丸, 副睪丸, 前立腺のすべてに有意の減少がみられた。また Proginon depot では 1.0 mg 群で前立腺のみ, 2.5 mg 群でさらに睪丸も, 5.0 mg 群で加えて副睪丸までと投与量に比例して有意の減少をみる臓器が増えた。

## 臨床的研究

### 1. 検査症例ならびに方法

#### 1) 正常(対照)群検査材料

材料は主として当科に入院した前立腺癌患者より除睾して得た睪丸, 副睪丸と鹿児島大学医学部第1解剖学教室から提供を受けた屍体から得たホルマリンと四三酸化鉛(鉛丹)で処理された前立腺を使用し亜鉛量

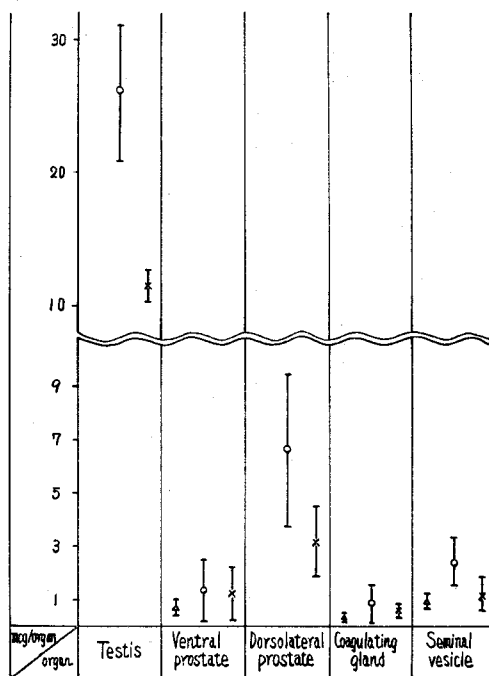
ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT  
TREATED WITH HONVAN (mcg/total)

Fig. 12

○……正常(対照)群  
△……2 mg 群  
×……10 mg 群

を測定した。したがって年令的には後述のごとく老令のものが多かった。なお亜鉛の濃度は mcg/g wet weight で示し、臓器重量当りの値は mcg/organ で示した。

#### 2) 処置 (Honvan, SH 582 投与) 群検査材料

材料はすべて当科に入院した前立腺癌患者から得て亜鉛量を測定した。すなわち Honvan は第1週が 250 mg 1日2回, 第2~3週が 250 mg 1日1回で総量 7000 mg を投与後, また SH 582 は週2回, 1回 300 mg で計5回で総量 1500 mg を投与後除睾して得た睪丸, 副睪丸を使用した。正常群と処置群の比較はできるだけ年令の近いものの中で比較した。

#### 3) 精液

当科外来を受診した不妊を主訴とする患者を主とし, そのほか健康人からの提供を受けた。採取はすべて用手法によった。材料はそのまま, あるいは一定期間冷蔵庫に保存したのち遠心分離 (2500 rpm 20分以上), 精漿中に精子の存在しないことを確かめて精漿と沈渣に分離し湿重量当りの亜鉛濃度を測定した。なお精子数を算定し運動の程度の表示は教室の慣用法

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT  
TREATED WITH SH582 (mcg/total)

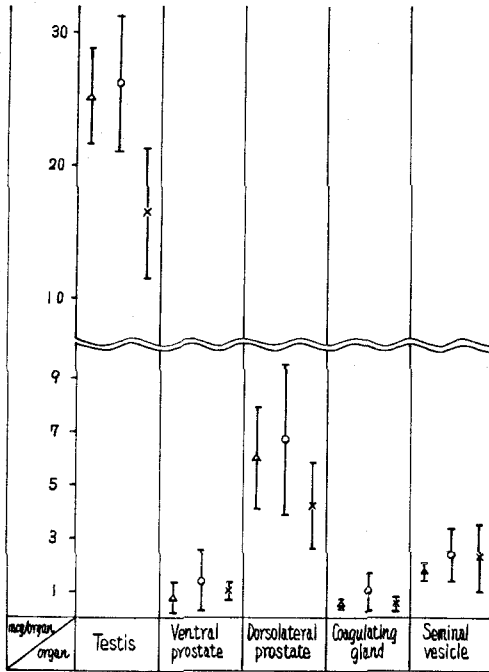


Fig. 13 ○……正常(対照)群  
△……50 mg 群 ×……100 mg 群

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE RAT  
TREATED WITH PROGINON DEPOT (mcg/total)

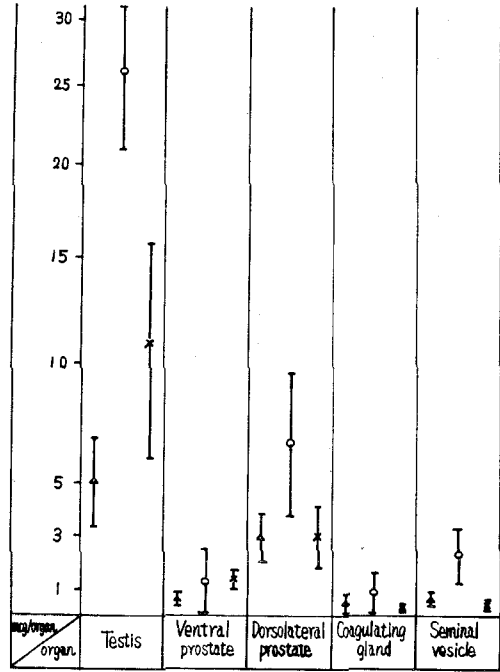


Fig. 14 ○……正常(対照)群  
△……0.5 mg 群 ×……1.5 mg 群

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS  
OF THE DOG TREATED WITH HONVAN  
(mcg/g wet weight)

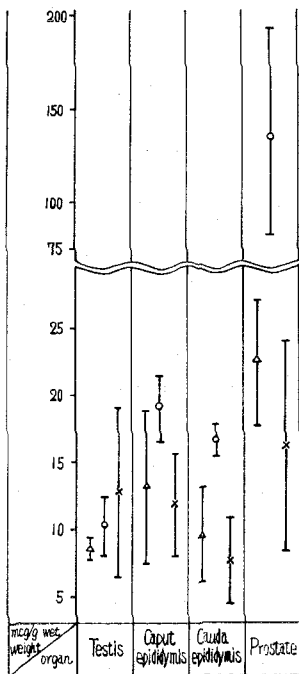


Fig. 15  
○……正常(対照)群  
△……50 mg 群  
×……100 mg 群

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS  
OF THE DOG TREATED WITH SH582  
(mcg/g wet weight)

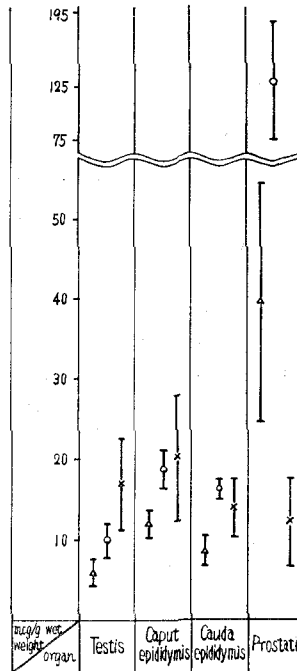


Fig. 16  
○……正常(対照)群  
△……100 mg 群  
×……200 mg 群

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE  
DOG TREATED WITH PROGINON DEPOT  
(mcg/g wet weight)

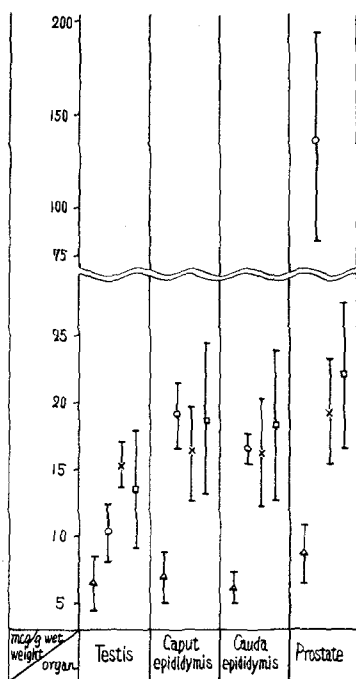


Fig. 17

○……正常(対照)群  
△……1 mg 群  
×……2.5 mg 群  
□……5 mg 群

に従った。運動が全く 0 の場合を 0, 全く正常の場合を 3 とし, その間を 2 段階に分けておのおの 1, 2 とし, さらに 2 段階の中間と思われる場合は 0.5 の数値で表示した。また対象人の尿中 gonadotropin の測定はすべて Bristol Laboratories (JAPAN) LTD でおこなった。

## II 検査成績

1) 正常(対照)ヒト性腺系の亜鉛濃度(Table 14)  
各臓器を 7~15 人から得て亜鉛濃度を測定した。結果は前立腺が 33.6 mcg/g と最も高く, ついで副睪

Table 14

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE MAN		
Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)	
Testis	10.6000 ± 3.1908	132.8142 ± 43.1776
Caput epididymis	16.3857 ± 6.0901	19.5500 ± 6.8255
Cauda epididymis	15.7250 ± 7.1040	11.1666 ± 5.0677
Prostate	33.5769 ± 8.4075	not recorded (mean with standard deviation)

Table 15

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS OF THE MAN  
TREATED WITH HONVAN

Organ	Zinc content of organ (mcg./g. wet weight)
Testis	8.9181 ± 1.7564
Caput epididymis	12.5818 ± 4.0480
Cauda epididymis	11.6555 ± 2.3566
Prostate	not recorded (mean with standard deviation)

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS  
OF THE MAN TREATED WITH HONVAN  
(mcg/g wet weight)

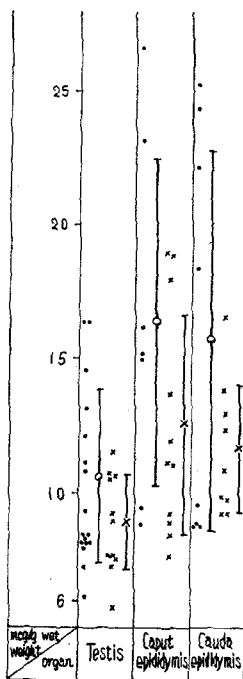


Fig. 18

○……正常(対照)群  
×……Honvan

丸は頭部が 16.4 mcg/g, 尾部が 15.7 mcg/g で睪丸は 10.6 mcg/g であった。なお対象症例の年齢はいずれも 60~70 才代であった。

2) 正常(対照)ヒト性腺系の臓器当り亜鉛量  
(Table 14)

臓器重量の大である睪丸が 132.8 mcg/organ と圧倒的に多かった。なお前立腺は重量測定が不正確であったので記録しなかった。

3) 処置群ヒト性腺系の亜鉛濃度

Honvan 群では各臓器(ただし前立腺を省く)を 9~11 人から得て測定した。結果は亜鉛濃度は睪丸, 副睪丸とも正常に比べ有意差がなかったが, Table 15,

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS  
OF THE MAN BEFORE AND AFTER  
TREATMENT WITH HONVAN

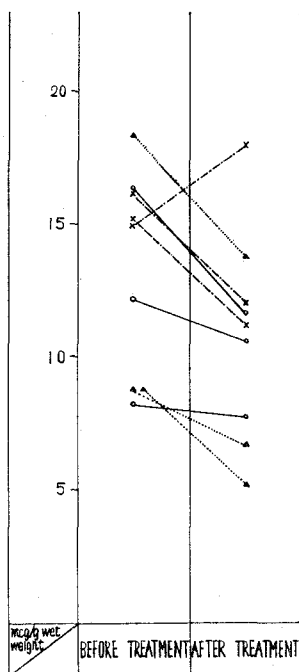


Fig. 19

睾丸 —○—○—  
副睾丸 (頭部) ×—・—・×  
副睾丸 (尾部) △………△

Fig. 18 のごとく算術平均の比較では減少の傾向がみられた。Fig. 19 は同一個体における Honvan 使用前後の摘出した左右睾丸、副睾丸の濃度の値の変動である。SH 582 群では 4 人について左右睾丸、副睾丸を使用前後に分けて摘出し亜鉛濃度を測定した。Fig. 20 のごとく睾丸の投与前値はおのおの 6.2, 24.1, 23.0, 16.1 mcg/g で、対応する後値が 3.8, 8.5, 13.7, 16.0 mcg/g と数値の比較ではいずれも減少の傾向をみた。副睾丸頭部の投与前値はおのおの 9.5, 13.8, 19.4, 24.9 mcg/g で対応する後値が 6.1, 24.8, 51.7, 65.0 mcg/g と数値の比較では 1 人を除きいずれも増加の傾向をみた。また副睾丸尾部の投与前値はおのおの 8.4, 12.4, 40.8, 9.7 mcg/g で、対応する後値が 4.3, 19.2, 16.5, 13.2 mcg/g と数値の比較では 2 人が減少、2 人が増加の傾向をみた。なお対象症例の年齢はいずれも 60~70 才代であった。

#### 4) 処置群ヒト睾丸の臓器当り亜鉛量

Honvan 群では 11 人から材料を得て測定した。結果は  $66.5 \pm 22.4$  mcg/organ と正常に比べ有意の差をもって減少した。SH 582 群は 4 人から材料を得て

ZINC CONTENT OF THE GENITAL ORGANS  
OF THE MAN BEFORE AND AFTER  
TREATMENT WITH SH582

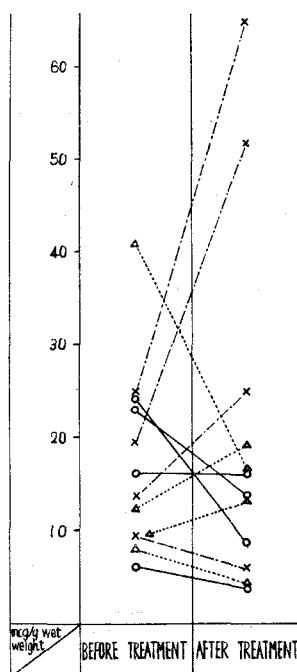


Fig. 20

睾丸 —○—○—  
副睾丸 (頭部) ×—・—・×  
副睾丸 (尾部) △………△

測定した。結果は投与前一側睾丸値がおのおの 101.3, 144.6, 303.5, 252.0 mcg/organ で、対応する投与後側睾丸値が 49.7, 42.8, 169.3, 172.8 mcg/organ と数値の比較ではいずれも著しい減少をみた。

#### 5) 精漿中の亜鉛濃度

##### i) 正常ヒト精液

精液量、精子数、運動のすべてが正常な 12 人から材料を得て測定した。結果は平均値で精漿が 204.5 mcg/g (Table 16, Fig. 21 motility 3.0 の項)、沈渣が 266.3 mcg/g (Table 17, Fig. 22 motility 3.0 の項) であった。

##### ii) 不妊症患者精液

##### a) 精子運動と亜鉛濃度

精子運動 index の各段階別に患者精液を採取しおのおの亜鉛量を測定し、前述の正常ヒト精液のそれと比較した。症例数は各 index (0~2.5) でおのおの 3, 10, 11, 13, 11, 7 人の計 55 例であった。結果は精漿が Table 16, Fig. 21 のごとくおのおの 78.3, 166.0, 131.7, 166.4, 113.6, 164.6 mcg/g の値を示し、一般に正常に比べ低値を示す傾向がみられ、と

Table 16

ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA OF THE MAN		
Motility of sperm (0 - 3)	Cases	(mcg./g.wet weight)
0	3	78.3333± 57.7370
0.5	10	166.0000±102.3943
1.0	11	131.7273± 55.9742
1.5	13	166.3846±101.8208
2.0	11	113.6364± 70.5463
2.5	7	164.5714± 71.4740
3.0	12	204.5000± 95.9926
(mean with standard deviation)		

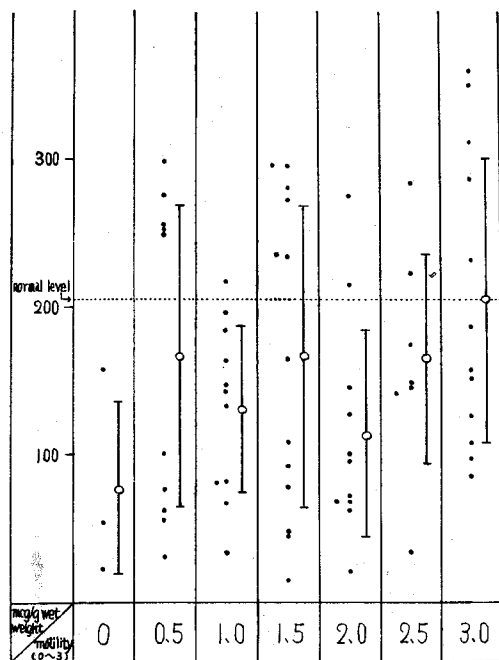
ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA  
OF THE MAN AND MOTILITY OF SPERM

Fig. 21

くに運動0の症例で正常の 204.5 mcg/g と比べ明らかに低値を示した。また 沈渣は Table 17, Fig. 22 のごとくおのおの 249.0, 292.8, 200.6, 228.5, 185.1, 238.7 mcg/g と正常の 266.3 mcg/g と比べいずれもほとんど変化がなかった。

#### b) 精子数と亜鉛濃度

無精子症は31人から、乏精子症の重症 ( $0 \sim 30 \times 10^6$  /ml) は35人から、軽症 ( $30 \sim 60 \times 10^6$  /ml) は15人から、また精子数のみは正常な不妊症 ( $60 \sim 120 \times 10^6$  /ml) は18人から材料を得て測定した。結果は精漿が Table 18, Fig. 23 のごとくおのおの 120.2, 155.8, 148.3, 166.2 mcg/g で、すべて正常値の 204.5 mcg/g より減少していたが、とくに無精子症では有意差をもって減少した。沈渣は Table 19, Fig. 24 のご

Table 17

ZINC CONTENT OF SEMINAL SEDIMENT OF THE MAN		
Motility of sperm (0 - 3)	Cases	(mcg./g.wet weight)
0	3	249.0000± 83.0221
0.5	10	292.8000±119.6542
1.0	11	200.6364±125.7626
1.5	13	228.4615±153.3807
2.0	11	185.0909± 95.4934
2.5	7	238.7143±138.9899
3.0	12	266.2500±129.8397
(mean with standard deviation)		

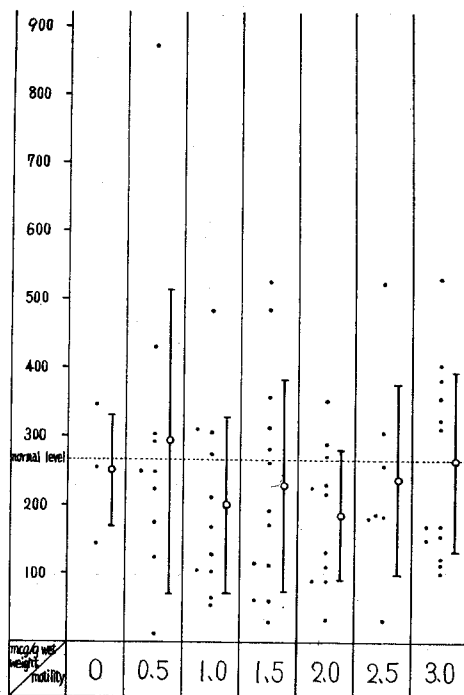
ZINC CONTENT OF SEMINAL SEDIMENT  
OF THE MAN AND MOTILITY OF SPERM

Fig. 22

とく無精子症を除くおのおのが 253.7, 239.1, 225.6 mcg/g で、いずれも正常の 266.3 mcg/g とほとんど差がなかった。

#### c) 尿中 gonadotropin 値と亜鉛濃度

1971年度に当科外来を受診し、類宦官症を除いた健康一次、二次性徴を有し、いわゆる特発性男子不妊症と診断した患者のうち18人について、その精漿中亜鉛を測定するとともに尿中 gonadotropin を測定し両者との関連を検討した。結果は Table 20, Fig. 25 のごとく低G性、すなわち 3 HMGU/24 hrs 以下が7例で、その内訳は無精子症3例、乏精子症重症4例であり、おのおの亜鉛濃度は平均値で 103, 151 mcg/g であった。つぎに正G性、すなわち 3~30 HMGU/24

Table 18

ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA OF THE MAN

Count of sperm ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	Cases	(mcg./g. wet weight)
0	31	$120.1613 \pm 57.7107$
0-30	35	$155.8000 \pm 87.6225$
30-60	15	$148.3333 \pm 84.5740$
60-120	18	$166.2222 \pm 106.6289$ (mean with standard deviation)

Table 19

ZINC CONTENT OF SEMINAL SEDIMENT OF THE MAN

Count of sperm ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	Cases	(mcg./g. wet weight)
0-30	35	$253.6857 \pm 174.4405$
30-60	15	$239.0667 \pm 188.9580$
60-120	18	$225.5556 \pm 131.8321$ (mean with standard deviation)

ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA  
OF THE MAN AND COUNT OF SPERM

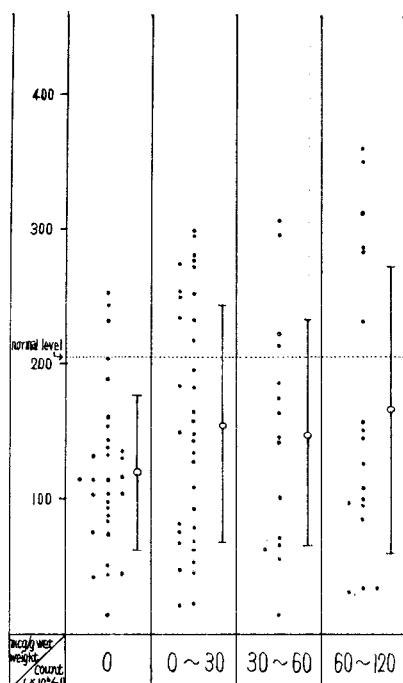


Fig. 23

ZINC CONTENT OF SEMINAL SEDIMENT  
OF THE MAN AND COUNT OF SPERM

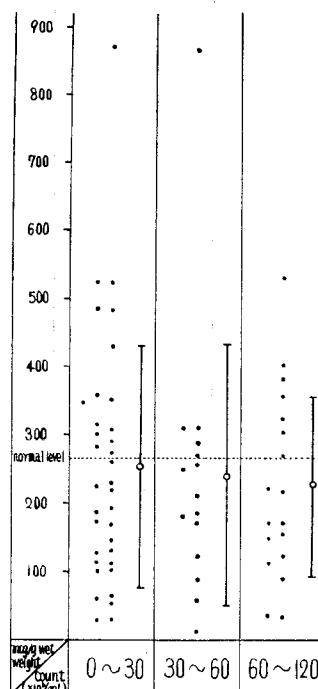
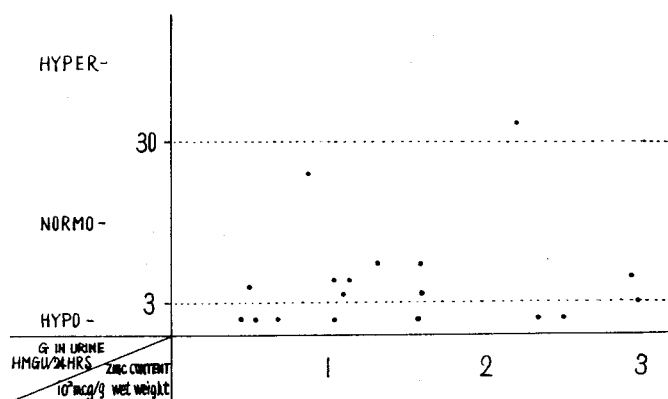


Fig. 24



ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA AND  
TOTAL URINARY GONADOTROPIN

Fig. 25



Table 20. ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA, COUNT OF SPERM AND TOTAL GONADOTROPIN IN URINE

CASE		AGE	COUNT OF SPERM ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	G IN URINE (HMGU/24HRS)	ZINC CONTENT OF SEMINAL PLASMA (mcg/g wet weight)
1	U. N	34	0	<3	45
2	W. I	27	2	<3	54
3	J. S	33	20	<3	69
4	T. F	29	0	<3	104
5	T. N	35	0	<3	159
6	K. I	31	20	<3	233
7	H. M	30	17	<3	249
8	E. Y	26	45	3	296
9	Y. M	29	0	4	110
10	K. H	32	0	4	160
11	F. A	28	0	5	51
12	A. U	30	0	6	103
13	H. M	29	0	6	114
14	S. K	37	0	7	292
15	S. O	32	3	11	131
16	U. Y	29	0	11	159
17	R. H	40	0	25	88
18	N. T	28	7	33	220

hrs が10例で、その内訳は無精子症8例、乏精子症重症1例、同軽症1例で、おのおのの亜鉛濃度は131, 131, 296 mcg/g であった。また高G性、すなわち 30 HMGU/24 hrs 以上は1例で乏精子症重症であり、その亜鉛濃度は 220 mcg/g であった。以上をまとめると亜鉛濃度は複数のものは平均値で低G性、正G性、高G性がおのおの 130, 150, 220 mcg/g となり、とくに統計学的処理は加えてないが、精漿亜鉛濃度は精子数にやや比例するとともに尿中G量に比例して高くなる傾向がみられた。

### Ⅲ. 小 括

比較的老令男子性腺系と正常および男子不妊症患者から得た精漿の亜鉛濃度を、前者は正常(対照)群と抗男性ホルモン2種の処置群との2群に分けて測定し下記の結果を得た。

#### 1) 正常ヒト性腺系の亜鉛濃度および臓器当り亜鉛量

濃度は前立腺が 33.6 mcg/g で最も高く、ついで副睪丸頭部が 16.4 mcg/g、同尾部が 15.7 mcg/g、睪丸が 10.6 mcg/g で最高と最低、すなわち前立腺に睪丸とではその差は約 23 mcg/g であった。また臓器当りでは前立腺は測定しなかったが、重量の大である睪丸が圧倒的に多かった。

#### 2) 処置群ヒト性腺系の亜鉛濃度および臓器当り亜

#### 鉛量

症例数が少ないが睪丸、副睪丸について Honvan, SH 582 の処置後変動をみた。亜鉛濃度は睪丸が両群とも正常に比べ減少の傾向がみられたが、副睪丸はほとんど不変か、症例によってはむしろ増加の傾向をみた。また睪丸の臓器当りの亜鉛量は Honvan 群で有意の減少を、SH 582 群ですべて著しい減少をみた。

つぎに同一個体における亜鉛濃度の変動をホルモン投与前一側睪丸と投与後他側睪丸で比較検討したが、睪丸では両群とも処置後に減少の傾向がみられ、副睪丸でも Honvan 群では同様であったが、SH 582 群ではほとんど不変か症例によってはむしろ増加の傾向をみた。

#### 3) ヒト精液の亜鉛濃度

正常ヒト精液の亜鉛濃度は12人の平均で精漿が 204.5 mcg/g、沈渣が 266.3 mcg/g であった。また不妊症患者の精液の亜鉛濃度が精漿では、例えば精子運動が全く0の症例では3人の平均で 78.3 mcg/g、また無精子症では31人の平均で 120.2 mcg/g とこの2つの値は正常に比べ、とくに低値を示し後者は有意の減少を示した。また沈渣では、例えば精子運動が全く0の症例では 249.0 mcg/g、また乏精子症重症は35人の平均では 253.7 mcg/g とその他も含めていず

れも正常と大差がなかった。また尿中 gonadotropin 量と精漿中亜鉛濃度は統計学的処理は加えなかったが正比例する傾向がみられた。

## 考 察

緒言に述べたごとく亜鉛は多くの微量金属、例えば Fe, Cu, Mn などと同様、主として酵素系に関与し生理的に重要な金属である。この亜鉛がヒトやほかの動物の前立腺や睪丸に比較的多く含まれていることは周知の事実であり、生殖生理になんらかの重要な役割を演じている可能性が示唆されている。この生体組織に含まれる亜鉛の測定には従来化学的<sup>15)</sup>、あるいは組織化学的方法<sup>16)</sup>を主としたが、最近原子吸光分光光度計 (AAS) による測定法が普及し、生体内亜鉛濃度に関し諸家の報告がある<sup>17~20)</sup>。著者は 207 型日立原子吸光分光光度計を使用しラット、イヌ、ヒトについて雄性性腺系亜鉛の系統的測定を施行し、あわせて内分泌学的立場から亜鉛の意義を検討した。

ヒトを含めた脊椎動物雄性性腺系亜鉛を最初に測定したのは 1921 年の Bertrand and Vladescu<sup>1)</sup> で、それによるとラットは睪丸、副睪丸が湿重量でそれぞれ 21, 54 mcg/g, 乾燥重量で 142, 212 mcg/g であり、ヒトは 2 才と 23 才の睪丸が湿重量でそれぞれ 76, 16 mcg/g, 乾燥重量で 315, 163 mcg/g で、23 才と 60 才の前立腺が湿重量でそれぞれ 94, 113 mcg/g, 乾燥重量で 491, 531 mcg/g であった。

その後もヒトを含めた諸動物の正常雄性性腺系亜鉛値の報告は多く、例えばラットについて Mawson and Fischer (1951)<sup>2)</sup> は睪丸、副睪丸、腹部・背側部前立腺、凝固腺、精囊腺が湿重量でそれぞれ 28.9, 46.2, 13.7, 180.0, 25.0, 22.1 mcg/g の数値を出しており、著者の値はそれぞれ 21.2, 27.2, 15.3, 49.1, 19.7, 12.9 mcg/g で、比較的低値を示しとくに背側部前立腺ではかなりの差がある。一般にラット背側部前立腺の亜鉛含量はとくに高いことからこの値については諸家の報告があり、Millar ら (1957)<sup>21)</sup> によれば 6 週ラットで湿重量で 44.7 mcg/g であり、著者の値の 49.1 mcg/g に近い。なおラット背側部を背部と側部に組織学的に区分する試みは従来からおこなわれており、Logothetopoulos (1960)<sup>22)</sup> や Schrodtt (1961)<sup>23)</sup> の研究がある。Sternberg ら (1965)<sup>16)</sup> は Zn-chelating agents に対し背部より側部がより密接に反応することを示し、Fischer ら (1955)<sup>24)</sup>、Mawson and Fischer (1951)<sup>2)</sup> とともに側部に背部より多量の亜鉛が含まれていることを論じている、イヌもラットと同様、前立

腺の亜鉛濃度が高く、Weitzel ら (1956)<sup>25)</sup> によれば乾燥重量で 0.667, Lo ら (1960)<sup>26)</sup> によれば 1.25, Mackenzie ら (1963)<sup>27)</sup> によれば 1.10 mg/g の平均値を出している。著者の値は湿重量で平均 133.4 mcg/g の値を示した。イヌ睪丸の亜鉛濃度は報告が少ないが著者の値は 10.3 mcg/g であった。

つぎにヒトの場合もラットやイヌと同様、亜鉛濃度が前立腺に圧倒的に高く、その値については諸家の報告がある。Mawson and Fischer (1952)<sup>3)</sup> によれば乾燥重量当り 0.859 mcg/g であり、また Kerr ら (1960)<sup>28)</sup> によれば側部が湿重量で 89.9~136 mcg/g, 対応する乾燥重量では 478~766 mcg/g である。そのほか Schrodtt ら (1964)<sup>29)</sup> は乾燥重量で 520 mcg/g, Daniel ら (1956)<sup>30)</sup> は 682 mcg/g, Györkey ら (1967)<sup>17)</sup> は湿重量で最低が anterior の 84, 最高は lateral の 211 mcg/g などの報告がある。睪丸については Daniel ら (1956)<sup>30)</sup> が乾燥重量で 62 mcg/g, Schneider ら (1970)<sup>31)</sup> は 78 ppm を報告し、さらに副睪丸については 156 ppm, 射精液については 1777 ppm であると述べている。

ところで精液はその 13~33% が前立腺液からなっており<sup>32)</sup> したがって精漿中の亜鉛濃度は高く、Mawson and Fischer (1956)<sup>33)</sup> によればヒトは 13 mcg/ml であり、前田 (1966)<sup>34)</sup> によれば湿重量で 180.2 mcg/g であり、精液から精漿を除いた沈渣中の亜鉛濃度は 316.2 mcg/g である。また Eliasson ら (1970)<sup>20)</sup> は平均 129 mcg/ml の値を報告し、この値は前立腺の分泌機能と相関して増減するとしている。著者の値は湿重量で睪丸 10.6, 副睪丸頭部 16.4, 同尾部 15.7 mcg/g で、精液は精漿 204.5, 沈渣 266.3 mcg/g であり、上述の諸値と比較すると睪丸ではほぼ一致し副睪丸がやや低値、精漿がやや高値となっており、精液沈渣は前田と Eliasson らの値とのだいたい中間値であった。またヒト前立腺の値について著者の成績は平均 33.6 mcg/g と諸家の報告に比べかなり低値を示したが、Kahnke (1966)<sup>35)</sup> は屍体から得たホルマリン保存の 5 個の前立腺の値はおのおの 50, 50, 23, 37, 51 mg/kg wet tissue, 平均 42.2 mg/kg wet tissue と報告しており、ホルマリンと四三酸化鉛 (鉛丹) で処理された前立腺を測定した著者の値と大差がない。以上のごとくラット、イヌ、ヒト性腺系の亜鉛濃度は前立腺、精液に最も高く、睪丸はラットを除き比較的少ない。これら亜鉛の存在場所については前立腺組織中では前立腺腺腔の上皮細胞内に局限して存在することが組織化学的方法<sup>22, 36, 37)</sup>、あるいは radio-autography 法などで証明され、また別に核中に高濃

度にあることも確かめられている<sup>3,38)</sup>。睪丸内亜鉛に関し Wetterdal (1958)<sup>39)</sup> はラットについて検討し、亜鉛が精子形成過程で精細胞ないし精子に関与して存在することを指摘しているがイヌおよびヒトについての報告はない。1956年 Parizek ら<sup>40)</sup> は Cd 塩投与でラットに睪丸障害が起こるのをみ、この Cd の毒性は亜鉛の同時投与で防止できるとした<sup>41)</sup>。この亜鉛の防止能については、そのご Gunn ら (1961)<sup>42)</sup> も詳しく報告している。Gunn ら (1963)<sup>43)</sup> による Zn<sup>65</sup> を使用しての研究で睪丸内に摂取された Zn<sup>65</sup> は精細管内と Leidig cell 等の非精細管内にはいるものと分けられ、前者は精子とともにその移動に伴い、また後者は血漿交換によって睪丸から流出することが示されており、Cd によって永久的に抑制されるのは前者の亜鉛であると推論している。

そもそも亜鉛は性腺系以外にもかなりの濃度で、例えば肝、脾などに存在し<sup>29)</sup> また比較的少量であるが脳、肺などにもあり、人体でこの金属の最高濃度は好中球および好酸球中にみられる<sup>44)</sup>。またラット血清中で蛋白と結合する Zn<sup>65</sup> (放射性亜鉛) の分布についての報告もある<sup>45)</sup>。この亜鉛の欠乏による生体の変調についてはさまざまな報告があり、例えば Prasad ら (1963)<sup>46)</sup> によると 発育不全と著しい hypogonadism や貧血の発生を報告しており、これらの事実から亜鉛と酵素の関連に興味をもたれた、亜鉛金属蛋白質として分離精製されている酵素は数種類あり、carbonic anhydrase, carboxypeptidase, dehydrogenases などがよく知られている<sup>14)</sup>。性腺系亜鉛とこれら既知の金属酵素との関係についてラットの前立腺亜鉛と carbonic anhydrase<sup>47)</sup>、あるいは alkaline phosphatase<sup>24)</sup> について報告があるが、必ずしも亜鉛とこれら酵素の間には正の相関はないようである。

つぎにクエン酸および果糖との関連についても Humphrey and Mann (1948)<sup>48)</sup> はラットの性腺系各部は解剖学的にも生理学的にもそれぞれ異なっており、クエン酸は前立腺腹部、精囊腺中に、そして果糖は主として前立腺背側部と凝固腺中にあることをみた。Gunn and Gould (1957)<sup>49)</sup> はラット背側部前立腺を解剖学的にさらに詳しく調べ、果糖濃度は高いが投与 Zn<sup>65</sup> uptake は低い dorsal tip と、果糖はほとんどないが投与 Zn<sup>65</sup> uptake は高い lateral tip とその両者を境する mid-section の区域を記載している。これから考えると亜鉛と糖質代謝との関係も一元的にはいえないようである。また Johnson ら (1969)<sup>50)</sup> はイヌ前立腺分泌物中の投与放射性亜鉛は8つのアミノ酸から成る polypeptide と結合していることをみ

て、これが酵素的意義をもっていることを示唆している。

性腺系の亜鉛にかんし最近興味があるのは精子運動との関連についての報告である。Fujii (1955)<sup>8)</sup> はウニ oocytes の核小体に亜鉛が多く含まれていて、またヒトの精子が通常の水溶液中ではほとんど運動せず、海水中に亜鉛親和性 chelating agent を加えると精子から亜鉛が放出されて急に運動性が活発となるのを見ている。また Ivanov ら (1946)<sup>51)</sup> は前立腺分泌液が副睪丸から分離した精子の活動性を活発にすることができることを述べたのち、その現象が好氣的、嫌氣的のいずれでもとくに変化がないが、嫌氣的な場合には glycolysis の基質 (substrate) として利用されるある carbohydrate を精子に加えることが必要であることを述べた。この分泌液の効果は 100°C の加温で消失し、また種属により特殊で、例えばイヌ前立腺分泌物はウニやヒツジの精子の運動性を活発化することはできなかったと述べ、また精子に含まれる ATP と糖と精子運動との相関関係についても言及し<sup>52)</sup>、亜鉛と糖代謝との関連が示唆されている。

つぎに前立腺液中の高濃度の亜鉛が精子に移行するのであろうことはヒトで報告があり<sup>53)</sup>、また Saito ら (1967, 1969)<sup>9-12)</sup> はイヌについて亜鉛と精子運動にかんする一連の実験をおこない、副睪丸精子と射精精子ではその亜鉛含有量に大きな差異があり、精子がまだ副睪丸にあるときの亜鉛含有量は非常に少なく、その精子に亜鉛溶液を加えると前立腺液を加えるのと同様、精子の運動性が亢進することを報告している。しかしラット精子では前述するごとくすでに睪丸内精子に多量の亜鉛が含まれ、精子運動に対する前立腺の亜鉛への依存性はイヌ精子と異なると考えられている。また Saito ら (1969)<sup>12)</sup> は亜鉛含量の多いラットおよびイヌの射精精子を EDTA で処置し、精子亜鉛の変動を検討しおのおのについて EDTA による精子亜鉛の減少を認めたが、減少率はラットとイヌでかなりの差異があり、亜鉛の化学的結合性の相違を推測している。以上のごとくラットとイヌでは少なくとも亜鉛にかんしては受精機構に関与するしくみに多少の違いがあるようであり、著者の両者性腺系各部の亜鉛濃度や違いはこれらの事実を間接的に示していると思う。

Mawson and Fischer (1956)<sup>33)</sup> は無精子症から得た精漿の亜鉛濃度は 234 mcg/ml で、正常ヒト精液の 134 mcg/ml と有意の差がなかったと報告し、また前田 (1966)<sup>34)</sup> は同様に無精子症から得た精漿の濃度は湿重量で 117.8 mcg/g、また沈渣の濃度は湿重

量で 274.9 mcg/g であるとし前述の正常ヒト精液に比較し精漿、沈渣ともやや低値を示すにとどまったと報告した。志田ら (1971)<sup>54)</sup> も精子数によって亜鉛含有量に差をみていないが、精子運動率と含有量との間には比例するごとき成績を得たとしている。

著者の測定結果はいずれも湿重量で精子数に異常がある症例では無精子症から得た精漿の濃度が 120.2 mcg/g で、正常と有意差をもって低値を示したが、他症例は 148.3~155.8 mcg/g、また沈渣は 225.6~253.7 mcg/g と正常ヒト精液の 204.5, 266.3 mcg/g より減少しているが有意差がなかった。また精子運動に異常のある症例では全く運動が 0 の症例から得た精漿の濃度が 78.3 mcg/g で、正常よりかなり低値を示したが、症例数が 3 例と少数で有意の差とはいえず、他症例も 113.6~166.0 mcg/g、また沈渣は 185.1~292.8 mcg/g と同様に正常ヒト精液より減少しているが有意差はなかった。以上の結果から無精子症の精漿亜鉛濃度は正常ヒト精液より有意差をもって減少しているが、精子運動 0 の症例、その他はとくに有意の差がなく、精漿、沈渣の亜鉛濃度測定は精子の数の多少、運動性の異常を知ることににはならない。しかし類宦官症の前立腺の亜鉛濃度は非常に低値を示したとの報告もあり<sup>31)</sup>、精漿亜鉛濃度の測定が前立腺機能、ひいては前立腺に及んでいるホルモンの影響の状態を知る手がかりとなる可能性を考え、著者は尿中 G と精漿亜鉛濃度との関連性について調べた。症例数が少なく、日時変動、年齢などをとくに考えず統計学的処理をおこなわなかったが、結果は精漿中亜鉛濃度は精子数にやや比例するとともに尿中 G 量に比例して高くなる傾向がみられた。

性腺、とくに前立腺が性ホルモン依存臓器であることは古くから知られ、男性ホルモンの生物学的検定の指標として慣用されてきた。また抗男性ホルモンの性腺に与える影響についても諸家の報告がある。教室では Honvan については亀甲 (1959)<sup>55)</sup>、加嶋 (1967)<sup>56)</sup> が、SH 582 については著者ら (1970)<sup>57)</sup> が Proginon depot については亀甲 (1959)<sup>55)</sup>、富重 (1967)<sup>58)</sup>、加嶋 (1967)<sup>56)</sup> が実験的研究をおこなっている。そこで性腺系亜鉛とホルモンの関連であるが、Gunn and Gould (1955, 1956, 1957)<sup>5,6,7)</sup> はラット前立腺が投与した  $Zn^{65}$  を選択的に摂取し、またこの摂取が androgen, estrogen の影響を受けて前立腺機能を示すことを報告した。 $Zn^{65}$  を使用してそのほかにも Millar ら (1957)<sup>21)</sup>、Rudzik and Riedel (1960)<sup>59)</sup>、あるいは Byar ら (1969)<sup>60)</sup> はラット前立腺における性ホルモンの影響について、また Gunn and Gould

(1961)<sup>61)</sup> はラット睪丸における性ホルモンの影響について報告しているが、結果は必ずしも一致していない。例えば平山 (1964)<sup>62)</sup> は正常ラットに Eb 0.1mg を毎日投与し、10 日では前立腺背側部の重量変化はないが  $Zn^{65}$  摂取率が減少し、20 日では重量、摂取率とも減少し、30 日では重量に比較して摂取率の低下が著しいことを報告した。また Gunn and Gould (1956)<sup>5)</sup> は同様に Eb 0.1 mcg~0.1 mg を毎日投与し、6 日では 1 mcg のみが  $Zn^{65}$  摂取率を低下させたが 0.5 mcg, 1.5 mcg, 0.1 mg ではこの効果がないことをみた。林 (1961)<sup>63)</sup> は正常ラットに卵胞ホルモンを投与し、重量、摂取率に対照と差異がなかったことを、白川 (1961)<sup>64)</sup> は亜鉛含有量が Eb 1 mg, 0.01 mg 投与でいくぶん減少の傾向があることを示したが、0.1 mg ではほぼ正常であったと報告している。Millar ら (1957)<sup>21)</sup> は Eb 10 mcg、毎日 7 日間投与で前立腺重量は減少したが、 $Zn^{65}$  摂取率は変化せず、腺の大きさの減少に伴う亜鉛の消失をみたと報告している。またイヌについても X-ray fluorescence 法を使い、Mackenzie ら (1963)<sup>27)</sup> が報告しているが Estradiol にかんしては 1 日 12 mcg と 15 mcg 量、4 週間の投与でイヌ前立腺の Zn 値は除臍のときと同じ程度に減少し投与量に比例して減少する傾向があり、同時に組織学的にも平行して退行性変化が起こったと述べている。続いて前立腺の大きさの減少は腺の亜鉛含有の減少に比較して小さいことをみ、estrogen がイヌ前立腺において形態的变化を生み出す前に機能的変化を起こすとした Huggins and Sommer (1953)<sup>65)</sup> の説を裏づけた。

著者も抗男性ホルモン 3 種、すなわち Honvan (diethyl-dihydroxystilbene-diphosphate), SH 582 (17- $\alpha$ -hydroxy-19-norprogesterone caproate), Proginon depot (estradiol valerianate) を成熟ラット、イヌに投与し、その性腺、副性器の亜鉛濃度とラットでは臓器当り亜鉛量の変動を、またイヌについては少数例であるが Honvan と SH 582 を投与し、その睪丸、副睪丸の亜鉛濃度と臓器当り亜鉛量の変動を検討したが、ラットでは Honvan (1 回量 10mg, 10 回連日), SH 582 (1 回量 100 mg, 週 1 回, 計 4 回) 群で背側部前立腺, SH 582 100 mg 群, Proginon depot (1 回量 0.5 mg, 週 1 回, 計 4 回) 群で睪丸の亜鉛含有量が有意に減少し、ほかはほとんど不変かあるいは上昇した。また臓器当り亜鉛量は睪丸、背側部前立腺を含め各群のほとんどすべての臓器で有意の減少をみた。イヌでは Honvan, SH 582, Proginon depot すべての投与群で前立腺の亜鉛含有量が減少し、その程

度は投与量にだいたい比例した。また睾丸の亜鉛含有量も適当な量で3種とも減少した。とくに興味をひいたのは Proginon depot 群では 1.0 mg (1 日量, 週 1 回, 計 4 回, 以下同様) 群では前立腺のみ, 2.5 mg 群ではそれに睾丸が加わり, 5.0 mg 群で副睾丸までの亜鉛含有が減少し, Proginon depot の各投与量のイヌ性腺に及ぼす影響の広がりや亜鉛量の変化となつて表われているようにみえたことであつた。

以上のことから SH 582 の抗前立腺作用は少なくとも Honvan と Proginon depot の性格をあわせもつか、あるいはその一方と類似していることが想像された。

つぎにヒトの場合であるが、Honvan を第 1 週毎日 500 mg, 第 2, 3 週毎日 250 mg 投与しても睾丸、副睾丸ともに亜鉛濃度の有意の変動はなかつた。しかし臓器当りの亜鉛量では睾丸で対照より有意の減少がみられた。また SH 582 を 1 回 300 mg, 週 1 回, 計 5 回投与した場合数値の比較では亜鉛濃度は睾丸で施行症例の 4 例とも減少をみ、副睾丸頭部、同尾部で 1 例が減少、3 例がむしろ増加した。また臓器当りの亜鉛量は 4 例とも睾丸のみ検討したが、すべてに値の著しい減少をみた。なおヒト前立腺については検討していないが、適当量を投与すれば動物実験の結果から考え、この 3 種のホルモン投与はいずれも亜鉛量減少を惹起するものと考えている。Lekovic and Stern (1961)<sup>66)</sup> はラットに Honvan を投与し、前立腺の亜鉛含有が増加したとして、前立腺癌組織は亜鉛含有が少ないという事実とよく呼応していると述べているが、著者とは結果が異なっている。

去勢、下垂体摘除、androgen, gonadotropin, ACTH 投与などの前立腺に及ぼす影響は著者はみていないが、主としてラット前立腺背側部における  $Zn^{65}$  摂取の変動として諸家の報告がある。すなわち去勢、下垂体摘除では  $Zn^{65}$  の摂取は減少する<sup>5, 60)</sup>、androgen 投与では除勢動物では摂取は上昇するが、無処置成熟ラットではかえって減少し<sup>5)</sup>、類人霊長類の大ひひの前立腺尾部(ヒトの前立腺の背側部にあたる)でも  $Zn^{65}$  濃度が除勢で低下し、androgen 投与で上昇することが述べられ、あわせて前立腺は部分的に  $Zn^{65}$  の摂取能に差異があることが報告されている<sup>67)</sup>。また gonadotropin は未成熟ラットでは上昇させるが、成熟ラットでは不変である<sup>5)</sup>。ACTH 投与<sup>59)</sup> ではラット前立腺背側部の  $Zn^{65}$  摂取は増加するが、亜鉛濃度は減少するという結果を得て亜鉛が副腎皮質 steroid 産生の一部にあづかっている可能性を仮定している。このことは、また前述の下垂体摘除で  $Zn^{65}$  摂取が減少するこ

とも呼応するように思える。いずれにしる前立腺機能は性ホルモンなどの影響を受け、その一部は亜鉛濃度の変動で表示されうると考えられる。

Prout ら(1957)<sup>68)</sup> はイヌに前立腺瘻を作成し、イヌ前立腺液中の亜鉛濃度は前立腺の機能を反映しており estradiol で液量の減少とともに亜鉛濃度が低下することなどを観察している。つぎに性ホルモンの依存すると考えられる前立腺肥大症、前立腺癌の前立腺亜鉛濃度は正常のそれと相違があるはずで、これには諸家の報告がある。すなわち肥大に関しては Mawson and Fischer (1952)<sup>3)</sup> が乾燥重量で 268~1806 mcg/g, 平均値 772 mcg/g の値を報告し、亜鉛の量は存在する胞状組織の割合に直接関係していると述べ、また白川(1961)<sup>64)</sup> は組織学的に腺性と線維筋性に分け、乾燥重量で前者で 430~1350 mcg/g, 平均値 887.4 mcg/g, 線維筋性で 260~471 mcg/g, 平均値 390 mcg/g, Schrodtt ら (1964)<sup>29)</sup> は乾燥重量当り平均 2300 mcg/g, Györkey ら (1967)<sup>17)</sup> は湿重量当り平均 760 mcg/g, 前田 (1966)<sup>34)</sup> は乾燥重量当り腺性で 167~2351.9 mcg/g, 平均値 774.1 mcg/g, 線維筋性では 136~318.7 mcg/g, 平均値 232.4 mcg/g で、総平均 676.5 mcg/g, Gonick ら (1969)<sup>18)</sup> は乾燥重量当り 60% 以下 stroma を含むもので 531.7 mcg/g, それ以上のもので 273.7 mcg/g 等々と多少の値の差異はあり、また腺細胞の量に比例して変動しているがいずれも正常より高い値となっている。

つぎに前立腺癌では Mawson and Fischer (1952)<sup>3)</sup> が末処置例で乾燥重量当り 65~399 mcg/g, 平均 190 mcg/g, Hoare ら (1956)<sup>69)</sup> が末処置 18 例で乾燥重量当り 65~915 mcg/g, 平均 273 mcg/g で、stilbestrol 処置例では 140~481 mcg/g, 平均 229 mcg/g, 白川 (1961)<sup>64)</sup> は 4 例で乾燥重量当り 170~410 mcg/g, 平均 254 mcg/g, Schrodtt ら (1964)<sup>29)</sup> は末処置例で乾燥重量当り 80~550 mcg/g, 平均 290 mcg/g, Györkey ら (1967)<sup>17)</sup> は湿重量当り 46 mcg/g, 前田 (1966)<sup>34)</sup> は乾燥重量当り 90~495.7 mcg/g, 平均 175.8 mcg/g, Gonick ら (1969)<sup>18)</sup> は乾燥重量当り平均 272.9 mcg/g 等々と報告があり、正常に比べいずれも亜鉛濃度は減少している。Boddy ら (1970)<sup>70)</sup> は投与  $Zn^{65}$  の全身貯留と前立腺の局所貯留、さらに排泄の状態を調べて投与  $Zn^{65}$  の消長を前立腺癌の臨床的進捗とホルモン治療に対する反応をみていく手がかりとして利用することを提唱しているが、上記の Hoare らの報告で前立腺癌の低い亜鉛濃度が stilbestrol でより低値となっているのは亜鉛濃度の低下度とその病理学的状態(悪性度)とは必ずしも比例しない

ことを物語っているようである。

ところで亜鉛と一般腫瘍の関連については古くから報告がある。本邦でも菅居 (1937)<sup>71)</sup>、牟礼 (1949)<sup>72)</sup>、翠川 (1955)<sup>73)</sup> らがヒトの各種臓器の腫瘍、実験腫瘍の亜鉛を測定し、良性腫瘍より悪性腫瘍のほうが亜鉛含有量が大きく、また癌より肉腫、実験腫瘍 (Flexner 肉腫) は含有量が大きいことを明らかにした。しかし Carruthers and Suntzeff (1945)<sup>74)</sup> は methylcholanthrene により発生した皮膚の扁平上皮癌では亜鉛は正常皮膚より減少していると報告し、また Hoch and Vallee (1952)<sup>75)</sup> は白血病の白血球中の亜鉛は著しく減少していると報告している。また Rosoff and Spencer (1965)<sup>76)</sup> によれば正常では比較的高  $Zn^{65}$  摂取を示す肝組織でも悪性腫瘍発生部、あるいは肝硬変のほか肝不全の際  $Zn^{65}$  摂取が低下している。また Szmigielski and Litwin (1964)<sup>77)</sup> は白血病に限らず Hodgkin 病なども含めた血液病の血中 granulocytes 中で亜鉛の含有が低下するのを見た。そのほか種々の実験的な報告もあわせ考えると、腫瘍の亜鉛量の大小は画一的にはいえないようである。動物の種類、腫瘍の種類、発生母組織の種類、発育時期などで亜鉛量の変動することが考えられ今後の問題である。

前立腺癌の大部分は腺癌であり、腫瘍細胞が多いにもかかわらず正常前立腺に比較し低値であるのは Mawson and Fischer (1952)<sup>3)</sup> の説にも矛盾するが、それは亜鉛の働きが生理的状態、病理学的状態で同一視できないところにあるのであろう。ところで 1949 年、岡本<sup>78)</sup> は亜鉛親和性の chelating agent である oxine, dithizone をウサギに投与し、永久糖尿病を起こすことに成功した。脾から精製した insulin 中には亜鉛が含まれており、糖尿病の脾は insulin とともに亜鉛の含有量が減少していることを Scott<sup>13)</sup> が 1934 年、報告しており、岡本は亜鉛と chelating agent との結合により  $\beta$  細胞の二次的障害がおり、insulin 発生の変化が生じて糖尿病が発生したと推察している。同様に前立腺に対する亜鉛の chelating agent の投与成績の報告がイヌでは、Lo ら (1960)<sup>26)</sup>、Mackenzie ら (1962)<sup>80)</sup>、Rizkaller ら (1962)<sup>82)</sup> により、ラットでは Donald (1960)<sup>79)</sup> により、またヒトでは Mackenzie ら (1963)<sup>81)</sup> によってなされている。すなわち dithizone 投与によりラット、イヌの正常前立腺には適当な量と期間を選ぶと組織障害が起こり、その程度は前立腺の亜鉛量に比例していたが、臨床的に前立腺疾患患者に投与した例では良性肥大、悪性癌ともに組織学的には一部有効なものをみるが、副

作用 (貧血など) のため必ずしも満足できないなどのことが明らかとなった。しかし zinc-chelating agent にも種々あり、例えば dithizone と oxine ではその亜鉛に対する親和性にはかなりの差がある<sup>16)</sup>。そこで副作用をおさえ、組織障害のみ発生させる目的で oxine+dithizone の併用投与<sup>82)</sup> なども考えられており、検討の余地が残されている。

著者は亜鉛濃度ならびにその変動を雄性性腺系、とくに前立腺の生理的、病理学的状態の把握のための一指標として考えて系統的実験をおこなったが、とくに抗男性ホルモン 3 種の投与により前立腺の亜鉛濃度が減少した。この結果から亜鉛濃度の変動を今後の向前立腺薬剤の開発とその効果の判定の資料として利用することは、簡単な操作で微量金属が測定できる現在、可能かつ必要なことであると考ええる。

## 結 語

正常ラット、イヌおよびヒトの雄性性腺、副性器、正常ヒト精液および男子不妊症患者精液について原子吸光分光光度計により亜鉛濃度を測定し、また性腺、副性器の亜鉛に対する抗男性ホルモン投与による影響を検討してつぎのごとき結果を得た。

1) 正常ラット雄性性腺系の亜鉛濃度は湿重量で背側部前立腺が 49.1 mcg/g と最も高く、ついで副睾丸尾部、同頭部、睾丸、凝固腺、腹部前立腺、精囊腺の順でおおの 27.3, 27.0, 21.2, 19.7, 15.3, 12.9 mcg/g の値を示した。

つぎに臓器当り亜鉛量は両側性臓器では一側重量当りで示すと、睾丸が 26.2 mcg/organ と最も多く、ついで背側部前立腺、精囊腺、腹部前立腺、凝固腺の順でおおの 6.6, 2.3, 1.3, 0.9 mcg/organ の値を示し、だいたい臓器重量の順と一致した。

2) 正常イヌ雄性性腺系の亜鉛濃度は湿重量で前立腺が 133.4 mcg/g と圧倒的に高く、ついで副睾丸尾部、同頭部、睾丸の順でおおの 19.0, 16.6, 10.3 mcg/g の値を示した。

3) 正常ラットの睾丸、副性器がじゅうぶん萎縮を呈する量の抗男性ホルモン 3 種 (Honvan, SH 582, Proginon depot) を投与し亜鉛に対する影響をみた。性腺萎縮態度は 3 種のホルモンの間でやや異なっていたが亜鉛測定の成績はつぎのとおりであった。亜鉛濃度は Honvan では背側部前立腺で、SH 582 では背側部前立腺と睾丸で、また Proginon depot では睾丸で正常対照に比べ有意の減少をみた。いっぽう臓器当り亜鉛量は睾丸、背側部前立腺は全群で、また他の臓器も各群でほとんどすべて有意の減少をみた。

4) 正常イヌでも同様に睪丸、前立腺がじゅうぶん萎縮を呈する量の抗男性ホルモン3種を投与し亜鉛に対する影響をみた。性腺萎縮態度は組織学的に3種のホルモンの間でやや異なっていたが亜鉛測定の成績はつぎのとおりであった。亜鉛濃度は Honvan, SH582 で前立腺、睪丸、副睪丸のすべてに有意の減少をみ、Proginon depot では投与量を増すにつれてまず前立腺、つぎに睪丸、さらに副睪丸が加わったすべての臓器において有意の減少を示した。

5) 比較的老令者性腺の亜鉛濃度は、前立腺はホルマリンと四三酸化鉛(鉛丹)で処理された屍体から得た材料であるが湿重量で 33.6 mcg/g と最高値を示した。睪丸、副睪丸は前立腺癌患者から得た材料であるが、副睪丸頭部の 16.4mcg/g、同尾部の 15.7mcg/g、睪丸の 10.6 mcg/g の順であった。

6) 前立腺癌患者に治療量の Honvan, SH 582 を投与し亜鉛に対する影響を睪丸、副睪丸でみた。対照と比べて亜鉛濃度の減少傾向はみられたが有意差はなかった。臓器当り亜鉛量では Honvan 群の睪丸で有意の減少をみた。

7) 正常ヒト精漿中の亜鉛濃度は湿重量で 204.5 mcg/g であった。男子不妊症患者における精漿中亜鉛濃度を精子数との関連でみたが、無精子症のみ 120.2 mcg/g と有意に減少していた。精子運動との関連では運動性0の症例のみ 78.3 mcg/g とかなりの低値を示したものの、少数例のためか有意の差はみなかった。また正常ヒト精液沈渣中亜鉛濃度は湿重量で 266.3 mcg/g であった。男子不妊症患者において同様にその沈渣中亜鉛濃度を精子数、精子運動との関連で比較し、さらに正常者と比較したがすべて有意差をみなかった。

8) 男子不妊症患者の精漿中亜鉛濃度と尿中Gとの関連では亜鉛濃度は尿中G値に比例して高くなる傾向がみられたが統計学的処理はおこなえなかった。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤な指導とご校閲を賜った恩師岡元健一郎教授に心から深謝いたします。また直接ご指導いただいた斉藤宗吾助教授に厚くお礼申しあげます。

なお、本論文の要旨は第60・61回日本泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- Bertrand, G., and Vladesco, R.: *Compt. rend. Acad. Sc.*, **173**: 176, 1921.
- Mawson, C. A., and Fischer, M. I.: *Nature*, **167**: 859, 1951.
- Mawson, C. A., and Fischer, M. I.: *Canad. J. M. Sc.*, **30**: 336, 1952.
- Gunn, S. A. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **88**: 556, 1955.
- Gunn, S. A., and Gould, T. C.: *Endocrinology*, **58**: 443, 1956.
- Gunn, S. A., and Gould, T. C.: *J. Endocrin.*, **16**: 18, 1957.
- Fujii, T.: *Nature*, **174**: 1108, 1954.
- Fujii, T. et al.: *Nature*, **176**: 1068, 1955.
- Saito, S. et al.: *Am. J. Physiol.*, **213**: 749, 1967.
- Saito, S. et al.: *Invest. Urol.*, **4**: 546, 1967.
- Saito, S. et al.: *Fertil. Steril.*, **18**: 517, 1967.
- Saito, S. et al.: *Amer. J. Physiol.*, **217**: 1039, 1969.
- Scott, D. A.: *Biochem. J.*, **28**: 1592, 1934.
- Malmström, Bo G., and Meiland, J. B.: *Ann. Rev. Biochem.*, **33**: 331, 1964.
- Vallee, B. L.: *A. M. A. Arch. Indust. H.*, **16**: 147, 1957.
- Sternberg, S. S. et al.: *Amer. J. Path.*, **47**: 325, 1965.
- Györkey, F. et al.: *Cancer Research*, **27**: 1348, 1967.
- Gonick, P. et al.: *Invest. Urol.*, **6**: 345, 1969.
- Sinha, S. N., and Gabrieli, E. R.: *A. J. C. P.*, **54**: 570, 1970.
- Eliasson, R. et al.: *International Urology and Nephrology*, **2**: 309, 1970.
- Millar, M. J. et al.: *Can. J. Biochem. and Physiol.*, **35**: 865, 1957.
- Logothetopoulos, J.: *Amer. J. Path.*, **37**: 357, 1960.
- Schrodt, G. R.: *J. Ultrastruct. Res.*, **5**: 485, 1961.
- Fischer, M. I. et al.: *Can. J. Biochem. and Physiol.*, **33**: 181, 1955.
- Weitzel, G. et al.: *Hoppe Seyler z Physiol. Chem.*, **303**: 161, 1956.
- Lo, M.-C. et al.: *Cancer*, **13**: 401, 1960.
- Mackenzie, A. R. et al.: *J. Urol.*, **89**: 864, 1963.
- Kerr, W. K. et al.: *Cancer*, **13**: 550, 1960.
- Schrodt, G. R. et al.: *Cancer*, **17**: 1555, 1964.
- Daniel, O. et al.: *Brit. J. Urol.*, **28**: 271, 1956.
- Schneider, H.-J. et al.: *International Urology*

- and Nephrology, **2** : 419, 1970.
- 32) Lundquist, F. : Acta. Physiol. Scand., **19** : Suppl. 66, 1949.
- 33) Mawson, C. A., and Fischer, M. I. : Nature, **177** : 190, 1956.
- 34) 前田兼成：皮と泌, **28** : 99, 1966.
- 35) Kahnke, M. J. : Atomic Absorption Newsletter, **5** : No. 1, 1966.
- 36) Rixon, R. H., and Whitfield, J. F. : J. Histochem. Cytochem., **7** : 262, 1959.
- 37) Mager, M. et al. : J. Histochem. Cytochem., **1** : 493, 1953.
- 38) Kar, A. B., and Chowdhury, A. R. : J. Urol., **96** : 370, 1966.
- 39) Wetterdal, B. : Acta Radiol., **156** : Suppl. 1, 1958.
- 40) Parizek, J., and Zahor, Z. : Nature, **177** : 1036 1956.
- 41) Parizek, J. : J. Endocr., **15** : 56, 1957.
- 42) Gunn, S.A. et al. : Arch. Path., **71** : 274, 1961.
- 43) Gunn, S.A. et al. : Arch. Path., **75** : 21, 1963.
- 44) Gibson, J. C., II. et al. : Acta Unio internat. contra cancrum., **6** : 1102, 1948-1950.
- 45) Okunewick, J.P. et al. : Nature, **198** : 966, 1963
- 46) Prasad, A. S. et al. : Arch. Int. Med., **111** : 407, 1963.
- 47) Mawson, C. A., and Fischer, M. I. : Arch. Biochem. and Biophys., **36** : 485, 1952.
- 48) Humphrey, G. F., and Mann, T. : Nature, **161** : 352, 1948.
- 49) Gunn, S. A., and Gould, T. C. : Anat. Rec., **128** : 41, 1957.
- 50) Johnson, L, et al. : Scand. J. Urol. Nephrol., **3** : 9, 1969.
- 51) Ivanov, I.I., and Kassavina, B.S. : Nature, **158** : 624, 1946.
- 52) Ivanov, I.I. et al. : Nature, **158** : 624, 1946.
- 53) Mackenzie, A. R. et al. : Nature, **193** : 72, 1962.
- 54) 志田圭三・ほか：日不妊会誌, **16** : 217, 1971.
- 55) 亀甲 大：泌尿紀要, **5** : 857, 1959.
- 56) 加嶋芳郎：鹿大医誌, **18** : 821, 1967.
- 57) 中山 健・岡元健一郎：泌尿紀要, **16** : 555, 1970.
- 58) 富重栄一：鹿大医誌, **18** : 739, 1967.
- 59) Rudzik, A. D., and Riedel, B. E. : Can. J. Biochem. and Physiol., **38** : 1003, 1960.
- 60) Byar, D.P. et al. : Invest. Urol., **7** : 57, 1969.
- 61) Gunn, S.A. et al. : J. Endocr., **23** : 37, 1961.
- 62) 平山多秋：泌尿紀要, **10** : 553, 1964.
- 63) 林 来耀：泌尿紀要, **7** : 481, 1961.
- 64) 白川正美：泌尿紀要, **7** : 352, 1961.
- 65) Huggins, C., and Sommer, J.L. : J. Exp. Med., **97** : 663, 1953.
- 66) Lekovic, D., and Stern, P. : Chemotherapia, **3** : 49, 1961.
- 67) Schoonees, R. et al. : Invest. Urol., **6** : 476, 1969.
- 68) Prout, G. R. et al. : J. Urol., **78** : 471, 1957.
- 69) Hoare, R. et al. : Cancer, **9** : 721, 1956.
- 70) Boddy, K. et al. : Brit. J. Urol., **42** : 475, 1970.
- 71) 菅居正素：京府医大誌, **21** : 1197, 1937.
- 72) 牟礼一弥：京府医大誌, **46** : 35, 1949.
- 73) 翠川 修：総合臨床, **4** : 706, 1955.
- 74) Carruthers, C., and Suntzeff, V. : Biochem. J., **159** : 647, 1945.
- 75) Hoch, F.L., and Vallee, B.L. : J. Biol. Chem., **195** : 531, 1952.
- 76) Rosoff, B., and Spencer, H. : Nature, **207** : 652 1965.
- 77) Szmigielski, S., and Litwin, J. : Cancer, **17** : 1381, 1964.
- 78) 岡本耕造：日内分泌誌, **25** : 32, 1949.
- 79) McDonald, D. F. : J. Urol., **83** : 458, 1960.
- 80) Mackenzie, A. R. et al. : J. Urol., **87** : 923, 1962.
- 81) Mackenzie, A.R. et al. : Invest. Urol., **1** : 229, 1963.
- 82) Rizkalla, S.N. et al. : J. Urol., **88** : 268, 1962.